

**Silylierte Disecosteroide –
Schlüsselprodukte zur Synthese von Östronderivaten**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

dem Fachbereich Chemie/Biologie der
Universität Bremen
vorgelegt von

Martin Kudschus
aus Bremen

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543119_0160

Silylierte Disecosteroide -
Schlüsselprodukte zur Synthese von Östronderivaten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

dem Fachbereich Chemie/Biologie der
Universität Bremen
vorgelegt von

Martin Kudschus
aus Bremen

1988

Gutachter der Dissertation: 1. Prof. Dr. D. Leibfritz
2. Prof. Dr. W.-D. Stohrer

Tag des öffentlichen Colloquiums: 15.4.1988

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Juli 83 bis August 87 im Fachbereich Chemie/Biologie der Universität Bremen angefertigt.

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. D. Leibfritz für die Überlassung des Themas, sein stetes Interesse an dieser Arbeit und für zahlreiche wertvolle Anregungen.

Frau Inge Erxleben und Herrn Dr. P. Schulze für die Anfertigung der Massenspektren.

Herrn Dipl. Ing. J. Stelten für die Anfertigung der NMR-Spektren.

Herrn Dr. W. Offermann für die Simulation von NMR-Spektren.

Herrn Dr. D. Runge für die Einführung in das Textverarbeitungssystem.

Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe für ihre Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Aber ich habe erkannt, daß es dem Menschen unmöglich ist, das ganze Tun Gottes zu ergründen, ob er auch bei Tag und Nacht keinen Schlaf in seine Augen bekommt. Je mehr ein Mensch sich abmüht, alles zu erforschen, um so weniger findet er es. Auch wenn er meint, es zu erkennen, vermag er es doch nicht zu ergründen.

Pred. 8, 17.

Meinen Eltern und meiner Schwester

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung.	1
2. 19-Norsteroidsynthesen mit o-Chinodimethanen als reaktiven Zwischenstufen.	3
2.1. Thermische Verfahren.	4
2.1.1. 19-Norsteroido via Ringöffnung von Benzocyclobutenen.	4
2.1.2. 19-Norsteroido durch Extrusion von Schwefeldioxyd aus Sulfonen.	6
2.2. 19-Norsteroido durch Photoenolisierung von Arylalkyl- ketonen.	8
2.3. 19-Norsteroido durch fluoridinduzierte Eliminierungen.	12
3. (rac) 11-Oxoöstrommethylether. Ziele und Synthese- .. konzept.	19
3.1. Schematische Darstellung der Synthese.	20
4. Durchführung der Synthesen und Diskussion.	22
4.1. Darstellung der Ring A-Bausteine.	22
4.1.1. Darstellung von 4-Methoxybenzoylchlorid <u>53</u> , N-(3-Hydroxy-2-methylpropyl-(2))-4-methoxybenzamid <u>54</u> und 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin <u>55</u> .	24
4.1.2. Darstellung von 2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4- ... dimethyl-2-oxazolin <u>56</u> und 2-(2-Trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin <u>57</u> .	25
4.1.3. Darstellung von N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl- . 4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumjodid <u>58</u> und 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyd <u>37</u> .	32
4.1.4. Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenylallylalkohol <u>38</u> und (rac) 1-(2-Tri- methylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl- allylalkohol.	41
4.2. Darstellung der Ring D-Bausteine.	42
4.2.1. Darstellung von (rac) 2-Methyladipinsäurediethyl- ... ester <u>83</u> , (rac) 2-Methyladipinsäure <u>84</u> und (rac) 2-Methylcyclopentanon <u>85</u> .	43
4.2.2. Darstellung von 2-Methylcyclopenten-(2)-on <u>31</u>	46
4.2.3. Darstellung von (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl- . 3-vinylcyclopenten-(1) <u>39</u> und (rac) 1-Trimethyl- silyloxy-2-methyl-3-(1-trimethylsilyl)vinylcyclo- penten-(1) <u>47</u> .	48
4.3. Darstellung von Hilfsstoffen.....	52



4.3.1.	Darstellung von 1-Trimethylsilylvinylbromid <u>105</u>	53
4.3.2.	Darstellung der Kupfer-I-pentinid-tris(dimethyl- amino)phosphin-Komplexe <u>100/101</u> .	54
4.3.3.	Darstellung von Vinylolithium.	56
4.4.	Darstellung und Reaktionen der Disecosteroide.	58
4.4.1.	Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenyl-3-(2-oxo)cyclopentyl-(E)-propen <u>115</u> und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 2-trimethylsilyl-3-(2-oxo)cyclopentyl-(Z)-propen <u>116</u> .	58
4.4.2.	Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)- cyclopentyl-(E)-propen <u>40a</u> und (rac) 1-(2-Trimethyl- silylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(R)-methyl-2-oxo- 5(R)-vinyl)cyclopentyl-(E)-propen <u>40b</u> .	61
4.4.2.1.	Einfluß anderer Lewissäuren auf die Reaktion von (rac) <u>38</u> und (rac) <u>39</u> .	63
4.4.3.	Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-3-(1(S)-methyl- 2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(Z)-propen <u>48a</u> und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 2-trimethylsilyl-3-(1(R)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)- cyclopentyl-(Z)-propen <u>48b</u> .	64
4.4.3.1.	(rac) <u>40a/b</u> durch partielle Desilylierung von (rac) .. <u>48a/b</u> .	67
4.4.3.2	Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-ethyl)- cyclopentylpropan <u>126a</u> und (rac) 1-(2-Trimethylsilyl- methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(R)-methyl-2-oxo-5(R)- ethyl)cyclopentylpropan <u>126b</u> .	68
4.4.3.3.	Versuchte Darstellung von (rac) <u>48a/b</u> durch Reaktion . von (Z/E) 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenylallylisothiuroniumacetat <u>127a/b</u> mit (rac) <u>39</u> .	70
4.4.4.	Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-tri- methylsilyl)vinyl)cyclopentyl-(E)-propen <u>49a</u> .	73
4.4.5.	Versuche zur partiellen Desilylierung von (rac) <u>49a</u> zu (rac) <u>40a</u> .	75
4.4.6.	Epoxydierungsversuche an (rac) <u>49a</u> mit m-Chlorper- ... benzoesäure.	79
4.4.6.1.	Reaktion von (rac) <u>49a</u> mit Perbenzoesäure.	88
4.4.6.2.	Reaktion von (rac) <u>49a</u> mit tert-Butylhydroperoxyd. ...	88

4.4.7.	Reaktion von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropylenglycol-(1S/R, 2R/S)-mono-m-chlorbenzoat-(1) (rac) <u>133a/b</u> und den Regioisomeren (rac) <u>134a/b</u> mit Cäsiumfluorid.	90
4.4.8.	Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2(S)-brom-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropanol-(1R) <u>50a</u> und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2(R)-brom-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropanol-(1S) <u>50b</u> .	92
4.4.8.1.	Weitere Reaktionen der Bromhydrine (rac) <u>50a/b</u> .	95
4.4.9.	Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1R, 2R)-oyxd (rac) <u>51a</u> bzw. -(1S, 2S)-oyxd (rac) <u>51b</u> .	98
4.4.10.	Versuchte Darstellung von (rac) 11 α / β -Hydroxy-östronmethylether <u>42a/b</u> .	99
5.	Perspektiven.	101
6.	Zusammenfassung.	104
7.	Experimenteller Teil.	109
7.1.	Allgemeine Arbeits- und Meßmethoden.	109
7.2.	Darstellung der Ring A-Bausteine.	111
7.2.1.	4-Methoxybenzoylchlorid <u>53</u> .	111
7.2.2.	N-(3-Hydroxy-2-methylpropyl-(2))-4-methoxybenzamid <u>54</u> .	112
7.2.3.	2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin <u>55</u> .	113
7.2.4.	2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin <u>56</u> (Variante a).	114
7.2.4.1.	2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin <u>56</u> (Variante b).	117
7.2.5.	2-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin <u>57</u> .	117
7.2.6.	N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumjodid <u>58</u> .	120
7.2.7.	2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyd <u>37</u> .	121
7.2.8.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylalkohol <u>38</u> (Variante a).	124

7.2.8.1.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- allylalkohol <u>38</u> (Variante b).	126
7.2.9.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- -2-trimethylsilylallylalkohol <u>46</u> .	127
7.3.	Darstellung der Ring D-Bausteine.	128
7.3.1.	(rac) 2-Methyladipinsäurediethylester <u>83</u>	128
7.3.2.	(rac) 2-Methyladipinsäure <u>84</u>	130
7.3.3.	(rac) 2-Methylcyclopentanon <u>85</u>	131
7.3.4.	2-Methylcyclopenten-(2)-on <u>31</u>	133
7.3.5.	(rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinyl- cyclopenten <u>39</u> .	135
7.3.6.	(rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-(1-trimethyl- silyl)vinylcyclopenten <u>47</u> .	139
7.3.7.	(rac) 2-Chlorcyclopentanon <u>97</u>	141
7.3.8.	2-Hydroxycyclopenten-(2)-on <u>98</u>	142
7.3.9.	2-Methylcyclopenten-(2)-on <u>31</u> aus 2-Hydroxycyclo- penten-(2)-on <u>98</u> .	143
7.4.	Darstellung und Reaktionen der Disecosteroide.	144
7.4.1.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)- cyclopentyl-(E)-propen <u>49a</u> .	144
7.4.2.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 3-(1(S/R)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(E)- propen <u>40a/b</u> .	147
7.4.3.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 2-trimethylsilyl-3-(1(S/R)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)- cyclopentyl-(Z)-propen <u>48a/b</u> .	150
7.4.4.	(rac) <u>40a/b</u> durch partielle Desilylierung von (rac) <u>48a/b</u> .	153
7.4.5.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 3-(1(S/R)-methyl-2-oxo-5(R)-ethyl)cyclopentyl- propan <u>126a/b</u> .	154
7.4.6.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 3-(2-oxo)cyclopentyl-(E)-propen <u>115</u> .	155
7.4.6.1.	Synthese von (rac) <u>115</u> bei tiefen Temperaturen.	158
7.4.7.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 2-trimethylsilyl-3-(2-oxo)cyclopentyl-(Z)-propen <u>116</u> .	159

7.4.7.1.	Synthese von (rac) <u>116</u> bei tiefen Temperaturen.	160
7.4.8.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 2(S/R)-brom-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethyl- silyl)vinyl)cyclopentylpropanol-(1R/S) <u>50a/b</u> .	161
7.4.9.	(rac) <u>137a/b</u> durch Umlagerung von (rac) <u>50a/b</u>	166
7.4.10.	(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl- 3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)- cyclopentylpropen-(1R,2R)-oxyd (rac) <u>51a</u> bzw. -(1S,2S)-oxyd (rac) <u>51b</u> .	167
7.4.11.	Versuchte Darstellung von (rac) 11 α / β -Hydroxy- östronmethylether <u>42a/b</u>	169
7.4.12.	Versuchte Epoxydierung von (rac) <u>49a</u> mit m-Chlor- perbenzoesäure.	171
7.4.13.	Reaktion von (rac) <u>133a/b</u> sowie (rac) <u>134a/b</u> mit Cäsiumfluorid.	178
7.5.	Darstellung der Hilfsreagentien und sonstige Reaktionen.	183
7.5.1.	Trimethylsilylethylen <u>108</u>	183
7.5.2.	(rac) 1,2-Dibromomethyltrimethylsilan <u>109</u>	184
7.5.3.	1-Trimethylsilylvinylbromid <u>105</u>	185
7.5.4.	1-Pentin <u>111</u>	186
7.5.5.	Kupfer-I-Pentinid <u>112</u>	187
7.5.6.	Tris-(Dimethylamino)phosphin <u>113</u>	188
7.5.7.	Kupfer-I-pentinid-tris(dimethylamino)phosphin- Komplexe <u>100/101</u>	189
7.5.8.	Tetravinylzinn <u>114</u>	190
7.5.9.	Vinylolithium.	191
7.5.10.	Reaktion von 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl- 2-oxazolin <u>55</u> mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH).	191
7.5.11.	Reaktion von N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumjodid <u>58</u> mit Natriumcyanborhydrid bzw. Natriumborhydrid/KCN.	193
7.5.12.	2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl- 4-methoxy)phenylallylthiuroniumacetat (Gemisch der Z/E-Isomeren) <u>127a/b</u>	194

7.5.13.	Reaktion von 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethyl- silylmethyl-4-methoxy)phenylallylisothiuroniumacetat <u>127a/b</u> (Z/E-Isomerengemisch) mit (rac) 1-Trimethyl- silyloxy-2-methyl-3-vinylcyclopenten <u>39</u> .	195
8.	Literaturverzeichnis und Anmerkungen.	200
9.	Anhang.	208

Abkürzungen

Ac	Acetyl
n-Bu	n-Butyl
t-Bu	tert-Butyl
m-CPBA	m-Chlorperbenzoesäure
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxyd
Et	Ethyl
h	Stunde(n)
Fp	Schmelzpunkt
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Kp ^x	Siedepunkt (x= Druckangabe in Torr)
Me	Methyl
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography (präparative Mitteldruckchromatographie)
n _D	Brechungsindex
NBS	N-Bromsuccinimid
OX	4,4-Dimethyl-2-oxazolin-Rest
PCC	Pyridiniumchlorochromat
Ph	Phenyl
n-Pr	n-Propyl
PSI	Pound per square inch (1 PSI = 0,069 bar)
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl

1. Einleitung.

Wozu eine weitere 19-Norsteroidsynthese? Diese Frage drängt sich unwillkürlich auf, angesichts der beinahe unüberschaubaren Fülle an Totalsynthesen - von Partialsynthesen ganz abgesehen - die seit den Pionierarbeiten von Bachmann, Cole und Wilds⁽¹⁾ (Equilenin) sowie von Anner und Miescher⁽²⁾ (Östron) veröffentlicht worden sind⁽³⁾. Kommerziell, vielleicht mit Ausnahme des Norgestrels, hat bislang keine Steroidtotalsynthese eine nennenswerte Bedeutung erlangt. Nach wie vor dient das Diosgenin als Rohstoff⁽⁴⁾ für alle therapeutisch wichtigen Steroide. Hinzugekommen sind in jüngerer Zeit die Sterine Stigmasterin, Sitosterin und Cholesterin, die mittels Partialsynthesen unter Erhaltung des Steroidgerüsts abgewandelt werden.

Welchen Sinn aber erfüllt dann eine Totalsynthese? Zum einen stellt eine Steroidsynthese immer noch eine Herausforderung an den organischen Chemiker dar, gilt es doch, ein annelliertes Ringsystem mit gegebener Konfiguration hochstereoselektiv, d.h. unter Vermeidung von Diastereomeren, bzw. bei Verwendung von chiralen Hilfsstoffen sogar unter Vermeidung von Racematen in möglichst ökonomischer Weise zu synthetisieren. Zum anderen eröffnen Totalsynthesen alternative Routen für potentielle Wirkstoffe, deren Partialsynthesen über Gebühr schwierig oder unmöglich sind. Schließlich wirkt sich das gewonnene Synthesepotential häufig befruchtend für Substanzen aus, bei denen keine oder nur eine unzureichende natürliche Rohstoffbasis vorhanden ist. Totalsynthesen von Steroiden sind daher unter anderem ein Indikator für die Entwicklung des synthetischen "know-hows" der organischen Chemie in den letzten vier Jahrzehnten. Den Fortschritt bezüglich der zunehmenden Selektivität man grob in drei Stufen einteilen:

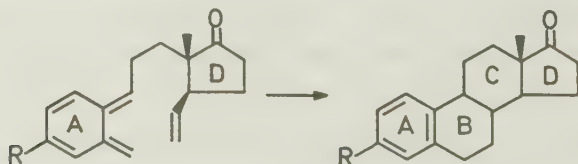
1. Synthesen, die keine oder nur eine geringe Stereoselektion bei der Einführung von Chiralitätszentren besitzen.

2. Synthesen mit hoher Stereoselektivität beim Aufbau der Chiralitätszentren, mit Ausnahme des ersten.

3. Synthesen mit hoher Stereoselektion bei der Einführung jedes Chiralitätszentrums, einschließlich des ersten.

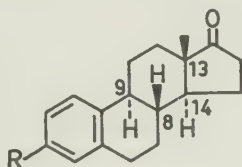
Während bei den Steroiden Synthesen der zweiten Kategorie heute Stand der Technik sind, gehören die besonders erstrebenswerten Verfahren der dritten Kategorie noch eher zur Ausnahme⁽⁵⁾.

Für die Synthese von 19-Norsteroiden - Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von 11-Oxoöstronmethylether - hat sich insbesondere die Diels-Alder-Reaktion als wertvoll herausgestellt. Sie ist zwar schon früh von Johnson und Mitarbeitern⁽⁶⁾ sowie mit wichtigen Verbesserungen von Valenta et al.⁽⁷⁾ für eine Östronsynthese nach dem Aufbauschema $AB + D \rightarrow ABCD$ benutzt worden, eine entscheidende Erweiterung ihres Synthesepotentials brachte jedoch die in den letzten 10 Jahren entwickelte intramolekulare Variante nach dem Aufbauschema $A + D \rightarrow ABCD$ mit o-Chinodimethanen (o-Xylylenen) als Dienkomponenten:



Dieses Synthesekonzept besteht durch mehrere Fakten: Das Kohlenstoffgerüst kann unter gleichzeitiger Neubildung zweier Ringe und Rückbildung des aromatischen A-Rings mit sehr guter Kontrolle der Stereochemie aufgebaut werden. Denkbare Konstitutionsisomere können wegen der kurzen Verbindung zwischen Dien und Dienophil nicht entstehen. Ebenso sind intermolekulare Verknüpfungen praktisch

ausgeschlossen. Besonders beeindruckend bei den bislang beschriebenen Reaktionen ist jedoch die Leichtigkeit, mit der praktisch ausschließlich die stabilere trans/anti/trans-Konfiguration⁽⁸⁾ an den C-Atomen 9, 8, 14 und 13 erreicht wird:



Diesen unbestreitbaren Vorzügen stand zunächst der nur beschränkte Zugang⁽⁹⁾ zu den, als Dien benötigten, instabilen und kurzlebigen o-Chinodimethanen entgegen, die aus geeigneten Vorläufern intermediär erzeugt werden müssen und sofort unter Cycloaddition weiterreagieren. Dieses Problem kann aber nach Auffinden einer Reihe von Herstellungsverfahren für o-Chinodimethane als gelöst gelten, so daß seit etwa Mitte der 70-iger Jahre die intramolekulare Cycloaddition nach dem Aufbauschema $A + D \rightarrow ABCD$ das in der Literatur vorherrschende Synthesekonzept für 19-Norsteroiden geworden ist. Die Methoden zur Herstellung der o-Chinodimethane sind dabei sehr unterschiedlich, von drastischen thermischen Verfahren bis zu milden, bei Raumtemperatur ablaufenden Eliminierungen. Für sämtliche Varianten dieses Schlüsselschrittes sind, wie im folgenden dargestellt wird, Steroidsynthesen realisiert worden.

2. 19-Norsteroidsynthesen mit o-Chinodimethanen als reaktiven Zwischenstufen.

Alle bisher beschriebenen Synthesen von 19-Norsteroiden, die über eine intramolekulare Cycloaddition mit o-Chinodimethanen als Dienkomponenten verlaufen, lassen sich, wenn man als Kriterium

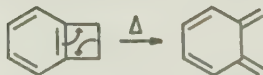
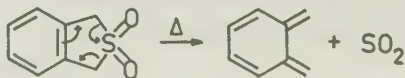
die Erzeugung der o-Chinodimethane zugrunde legt, in drei Kategorien einteilen:

- a) thermische Verfahren
- b) photochemische Reaktionen und
- c) baseninduzierte Eliminierungen.

Zu jedem Verfahren existieren mehr oder weniger umfangreiche Beispiele in der Literatur^(5, 8, 9), wobei im folgenden hauptsächlich auf den Schlüsselschritt der Verknüpfung der Ring A u.-D-Bausteine eingegangen werden soll.

2.1. Thermische Verfahren

Die meisten bislang beschriebenen Synthesen gehören in diese Kategorie, die in zwei Grundreaktionen unterteilt werden kann, nämlich in die electrocyclic Ringöffnung von Benzocyclobutenen und die Extrusion von Schwefeldioxyd aus Sulfonen:



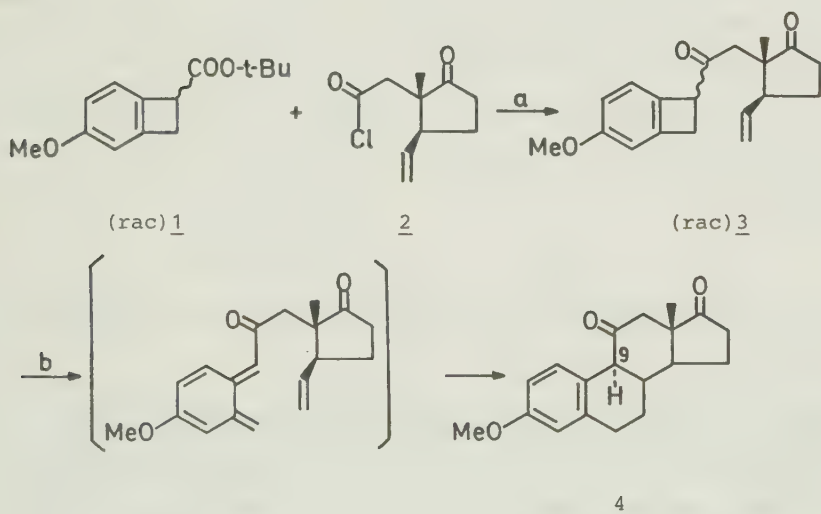
2.1.1 19-Norsterioide via Ringöffnung von Benzocyclobutenen

Von Funk und Vollhardt⁽¹⁰⁾, sowie den Arbeitsgruppen Oppolzer^(11, 12), Kametani⁽¹³⁾ und Grieco⁽¹⁴⁾ ist diese Synthesestrategie verwendet worden, wobei die wesentlichen Unterschiede oft nur im Aufbau des Ring D-Bausteins bestehen. Exemplarisch für dieses Verfahren ist die von Oppolzer, Bättig und Petrzilka beschriebene

Synthese des 11-Oxoöstronmethylethers 4 dargestellt⁽¹²⁾.

Aus den in jeweils vielstufiger Synthese gewonnenen Ring A- und -D-Bausteinen (rac)1 und 2 (2 wird nach Trennung eines Diastereomerengemisches durch Racematspaltung der Säure und anschließender Reaktion mit Oxalylchlorid in 35%-iger Ausbeute erhalten) wird in 62%-iger Ausbeute das Disecosteroid (rac)3 gebildet. Erhitzt man dieses 12h in Dekan auf 150°C, so erhält man in 56%-iger Ausbeute 4. Daneben werden 5% vom 9β-Isomer isoliert.

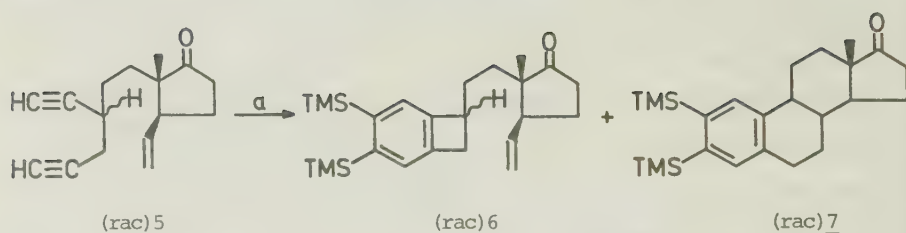
Abb. 1



a: 1. Behandlung von (rac)1 mit 1,05 mol-Äquivalenten Lithium-cyclohexylisopropylamid, dann 2 zugeben (THF/-78°C). 2. CF₃COOH, 0°C. 3. DMF/Py 30:1, 90°C/30 min.
b: Dekan, 150°C/12h.

Eine elegante Variation dieses Synthesepinzips haben Funk und Vollhardt⁽¹⁰⁾ entwickelt, die aus der in vielstufiger Synthese erhaltenen Substanz (rac)5 in einer Eintopfreaktion das Steroid (rac)7 neben dem als Zwischenprodukt entstehenden Benzocyclobuten (rac)6 herstellen:

Abb. 2



a: 41h Rückfluß in di-Trimethylsilylacetylen in Gegenwart von 26 mol% Cyclopentadienylcobaltdicarbonyl.

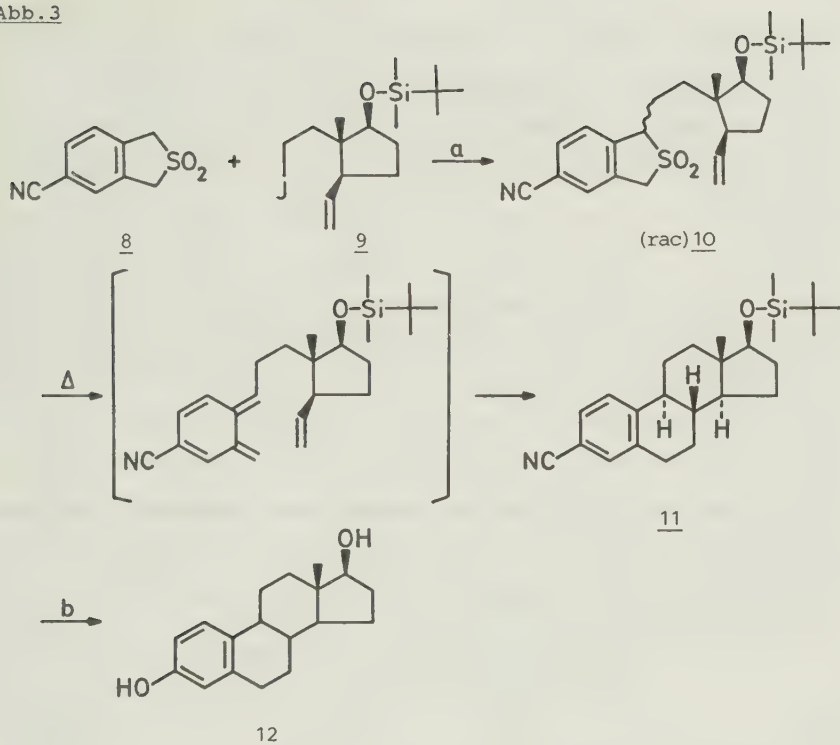
Nicht umgesetztes (rac)6 wird durch Erhitzen in Dekan unter Rückfluß in (rac)7 umgewandelt. Gesamtausbeute an (rac)7: 54%. (rac)7 kann durch partielle Hydrolyse mit Trifluoressigsäure und anschließender Oxidation mit Bleitetraacetat in Östron überführt werden.

2.1.2 19-Norsteroide durch Extrusion von Schwefeldioxyd aus Sulfonen

Dieses Verfahren ist von zwei Arbeitsgruppen zur Synthese von 17 β -Östradiol 12⁽¹⁵⁾, bzw. (rac) Östra-1,3,5(10)-trien-17-on⁽¹⁶⁾ verwendet worden. Exemplarisch wird hier die Synthese von 17 β -Östradiol 12 durch Oppolzer et al.⁽¹⁵⁾ aufgeführt.

Die Ring A- und -D-Bausteine 8 und 9, letzterer wird nach Trennung eines Diastereomergemisches und Racematspaltung erhalten, reagieren in 82%-iger Ausbeute zum Disecosteroid (rac)10, das nach Thermolyse in 1,2,4-Trichlorbenzol (3h bei 213°C) in 80%-iger Ausbeute das Steroid 11 liefert. 11 wird durch Reaktion mit Methyllithium und anschließender Baeyer-Villinger Oxidation mit Trifluorperessigsäure in 60%-iger Ausbeute ins 17 β -Östradiol 12 umgewandelt.

Abb. 3



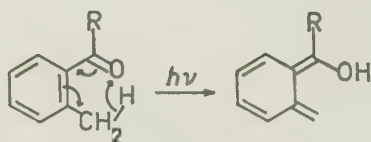
- a: 2 mol-Äquiv. NaH, THF/HMPT 1:1, -30°C. Anschließend 12h bei RT.
 b: 1. 1,4 mol-Äquiv. MeLi/ -20°C. Anschließend H₂O.
 2. 1,6 mol-Äquiv. CF₃COOH/ RT, anschließend MeOH/THF/2N HCl 1:1:1 3h bei 60°C.

Zusammenfassend kann über alle Steroidsynthesen, denen eine thermische Erzeugung der o-Chinodimethane zugrunde liegt, folgendes ausgesagt werden:

Sie sind sehr aufwendig in der Synthese der Ring A- und -D-Bausteine, wobei der Ring D-Baustein fast immer als racemisches Diastereomergemisch entsteht⁽¹⁷⁾, das zunächst getrennt und anschließend in die Enantiomeren gespalten werden muß. Zudem entstehen nach dem Aufbau des Steroidgerüsts häufig keine unmittelbar verwertbaren Steroide, so daß weitere Umsetzungen notwendig

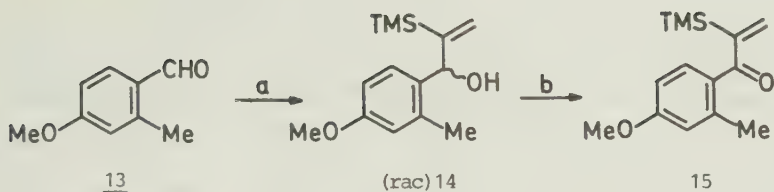
sind. Das grundlegende Problem, das mit dieser Art der o-Chinodimethan-Erzeugung verbunden ist, sind jedoch die notwendigen hohen Temperaturen. Dieser Faktor wirkt stark limitierend, da nur thermisch stabile Moleküle eingesetzt werden können. Das Synthesepotential dieser Reaktion ist somit eingeschränkt. Zur Polymerisation oder Zersetzung neigende funktionelle Gruppen können nicht verwendet oder müssen später in das Molekül eingeführt werden, eine Notwendigkeit, die bei den folgenden Verfahren nicht in dem Maße gegeben ist.

2.2 19-Norsteroide durch Photoenolisierung von Arylalkylketonen



Dieses von Quinkert und Mitarbeitern^(18, 19) entwickelte Synthesekonzept führte zu der wohl am weitesten ausgereiften und auch in den Details am besten ausgearbeiteten Östronsynthese. Ihre Vorzüge sind insbesondere der leichte Zugang zum Ring A-Baustein, die vollständig asymmetrische Synthese des Ring D-Bausteins sowie die hochdiastereoselektive Verknüpfung beider Edukte zum Disecosteroid.

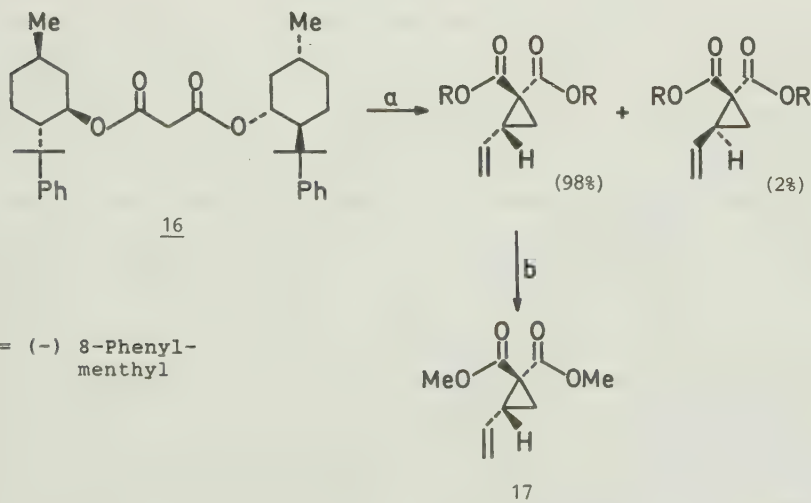
Der Ring A-Baustein 15 wird durch Reaktion von 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyd 13 mit 1-Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid und anschließender Oxidation des tertiären Alkohols (rac)14 mit Chromsäure in 78%-iger Ausbeute synthetisiert:



a: $\text{CH}_2=\text{C}(\text{TMS})\text{MgBr}$.
 b: CrO_3/H^+ .

Für den chiralen Ring D-Baustein 19 stellt man zunächst durch Reaktion des Diesters 16 (aus Malonsäure und (-) 8-Phenylmenthol) mit (E)-1,4-Dibrom(Dichlor)-2-buten unter Phasentransferkatalyse (NaOH als Base) und anschließender Verseifung des Diesters sowie erneuter Veresterung mit Diazomethan, das Cyclopropanonderivat 17 in einer chemischen Ausbeute von 43% dar. Die Enantioselektivität dieser Reaktion ist sehr hoch; das Enantiomerenverhältnis beträgt 98:2 % :

Abb. 4

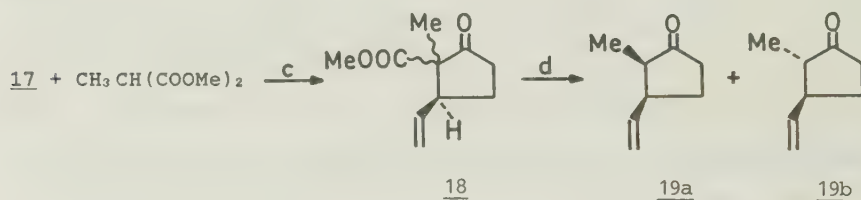


R= (-) 8-Phenyl-
menthyl

a: (E)-1,4-Dibrom-2-buten/Aliquat 336/Hexan/50%-ige NaOH, RT 14h.
 b: 1. KOH/EtOH/H₂O, Rückfluß 16h. 2. CH₂N₂/Et₂O.

17 wird durch Reaktion mit Methylmalonsäuredimethylester unter alkalischen Bedingungen in das Cyclopentanonderivat 18 überführt. Nach Verseifung der Estergruppen und anschließender Decarboxylierung erhält man den Ring D-Baustein 19a/b in 47%-iger Ausbeute (bezogen auf 17) als Diastereomerengemisch mit ganz überwiegender trans-Konfiguration (Verhältnis 19a / 19b = 92:8%).

Abb.4



c: MeONa/MeOH , 70°C .

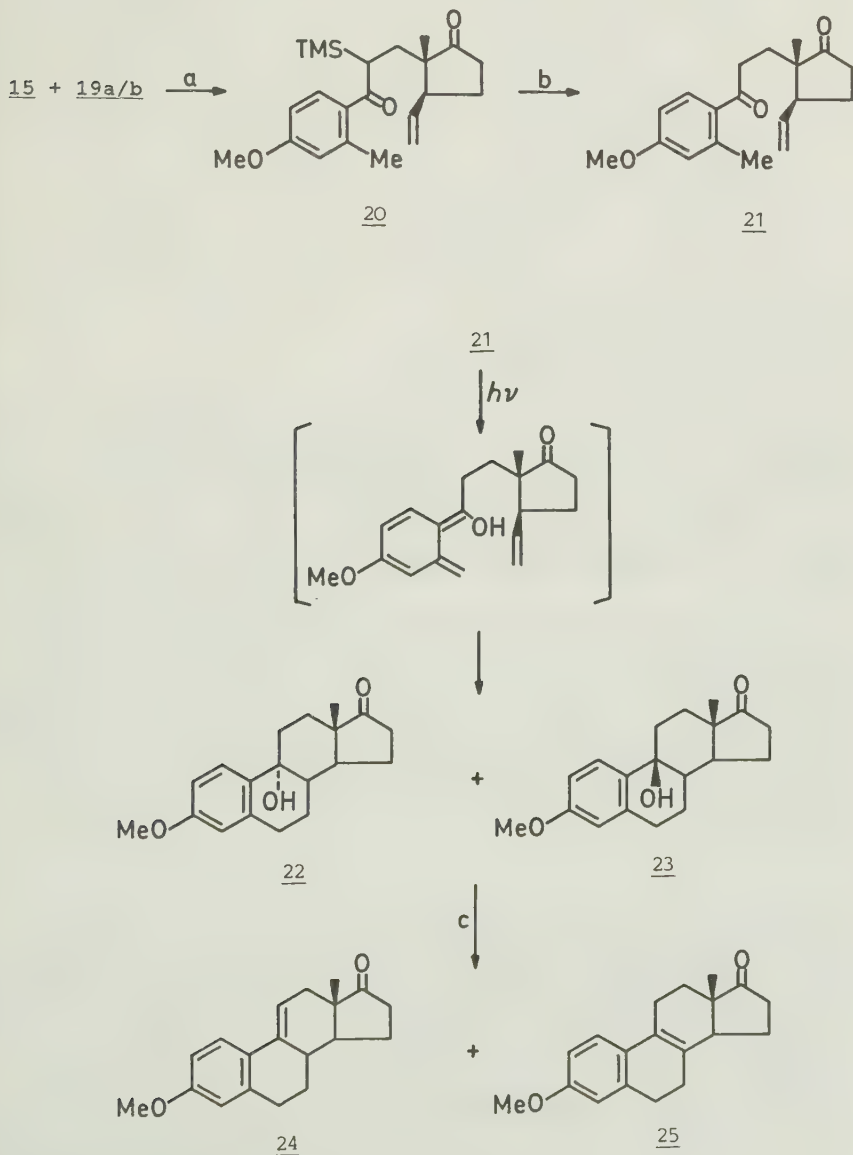
d: 1. $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, Rückfluß 16h.

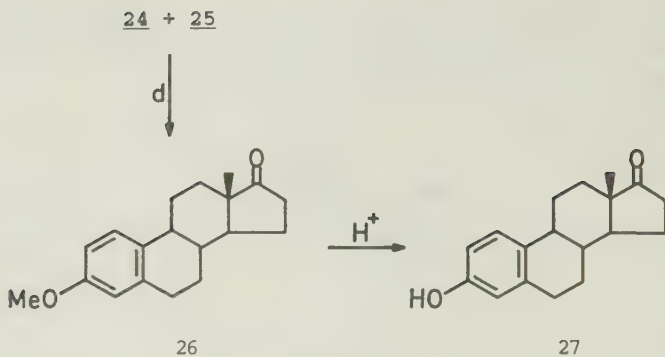
2. Neutralisation mit HCl , Zugabe von $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, 30 min RT.

Der für die Photoenolisierung benötigte disecosteroidale Vorläufer 21 wird durch Michael-Addition des Ring A- und -D-Bausteins mit anschließender Hydrolyse der Trimethylsilylgruppe in 61%-iger Ausbeute erhalten. Dank dieser Gruppe verläuft die Addition hochdiastereoselektiv unter ausschließlicher Bildung des "richtigen" Stereoisomeren (bei Abwesenheit dieser Gruppe entsteht ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 3:1⁽²⁰⁾). Durch Bestrahlung von 21 mit UV-Licht $>340\text{nm}$ bei 98°C in Gegenwart von Mesityl (Lösungsm.: Methylcyclohexan) erhält man ein Gemisch der $9\alpha/\beta$ -Hydroxyöstronmethylether 22/23 (Verhältnis 75:25%), die mit Oxalsäure zu den Isomeren 3-Methoxy-1,3,5(10),9(11)-östratetraen-17-on 24 bzw. 3-Methoxy-1,3,5(10),8(9)-östratetraen-17-on 25 (95:5% Gemisch) dehydratisiert werden. Die Gesamtausbeute an 24/25 beträgt bezogen auf 21 61%. Sie konnte gegenüber früheren Arbeiten⁽²¹⁾ sowie Arbeiten in unserem Arbeitskreis⁽²²⁾ offen-

bar stark verbessert werden. Die ungesättigten Östronderivate 24/25 können nach bekannten Verfahren zu Östronmethylether 26 (51%) bzw. Östron 27 (40%) umgesetzt werden.

Abb.5



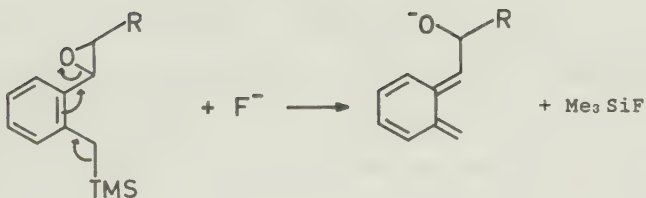
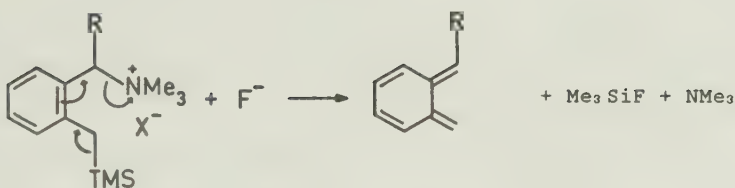


- a: t-BuONa/ t-BuOH/ Et₂O, RT.
 b: 10%-ige H₂SO₄/ MeOH, RT.
 c: Oxalsäure/Benzol/Rückfluß 30 min.
 d: 1. K/NH₃ (fl.). 2. CrO₃/H⁺/Aceton.

Die Verwendung von Licht als denkbar "sauberstes Reagenz" zur o-Chinodimethanherzeugung ist, zumal gute Ausbeuten erzielt werden, unbestreitbar ein Vorteil dieser Reaktion. Prinzipielle Nachteile, wie unspezifische Anregung diverser Gruppen und mögliche Radikalreaktionen, werden in diesem Fall durch die Verwendung von langwelligem UV-Licht (>340nm) vermieden. Ein wichtiger Nachteil dieser Reaktion ist aber die von den Autoren beschriebene Verwendung sehr verdünnter Lösungen (1 mmol 21 in 300ml Lösungsmittel), die einer Ansatzvergrößerung hinderlich wäre.

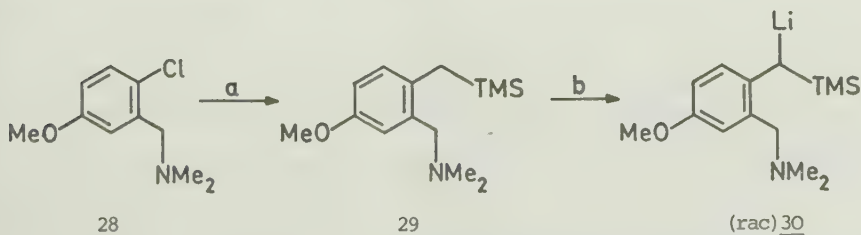
2.3 19-Norsterioide durch fluoridinduzierte Eliminierungen

Die fluoridinduzierte Eliminierung von Silylresten unter gleichzeitiger Abspaltung von tertiären Aminen, bzw. Ringöffnung von Epoxyden, stellt die dritte grundlegende Methode zur Herstellung von o-Chinodimethanen dar:



Die erste Variante ist Ito, Nakatsuka und Saegusa⁽²³⁾ zur Synthese von (rac) Östronmethylether 26, (rac) 6 β -Methyl-östra-1,3,5(10)-trien-17-on sowie (rac) 4-Methoxyöstra-1,3,5(10)-trien-17-on verwendet worden, wobei nachfolgend nur die Synthese des Östronmethylethers beschrieben wird.

Das in mehrstufiger Synthese erhaltene N,N-Dimethyl-2-chlor-5-methoxybenzylamin 28 wird durch Reaktion mit Trimethylsilylmethylmagnesiumchlorid in Gegenwart eines Nickel- oder Palladiumkatalysators in 90%-iger Ausbeute zum Ring A-Baustein 29 umgesetzt und selektiv α -ständig zur Trimethylsilylgruppe lithiiert.



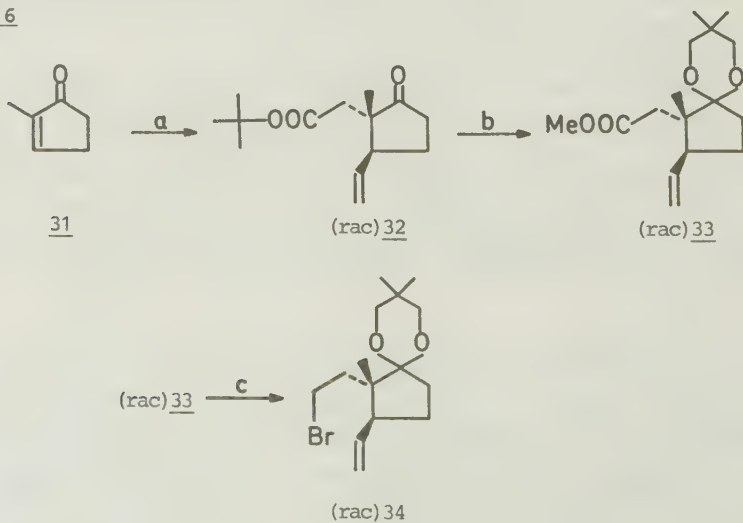
a: $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$.

b: $n\text{-BuLi/HMPT/THF/-20}^\circ\text{C}$.

Als Ring D-Baustein dient im Prinzip die gleiche Substanz, wie sie von Oppolzer et al.⁽¹⁵⁾ (s. Abschnitt 2.1.2) verwendet wird, nur gelang es hier, sie nach geringen Variationen nahezu diastereomerenrein darzustellen.

2-Methylcyclopentenon 31 wird in 78%-iger Ausbeute durch Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid in Gegenwart von Kupfer-I-jodid und Dimethylsulfid in 3-Stellung vinyliert und das Enolat mit Bromessigsäure-tert-butylester alkyliert. Das entstehende racemische Cyclopentanonderivat (rac)32 ist nahezu diastereomerenrein, d.h. es enthält nur 4% des cis-Isomeren. Durch Umesterung von (rac)32 mit MeOH/HCl und anschließender Ketalisierung mit 2,2-Dimethylpropandiol-(1,3) entsteht das Ketal (rac)33 in 82%-iger Ausbeute. (rac)33 wird durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in den Alkohol überführt, dieser tosyliert und das Tosylat mit Lithiumbromid in den Ring D-Baustein (rac)34 umgewandelt (Ausbeute bezogen auf (rac)33 : 75%).

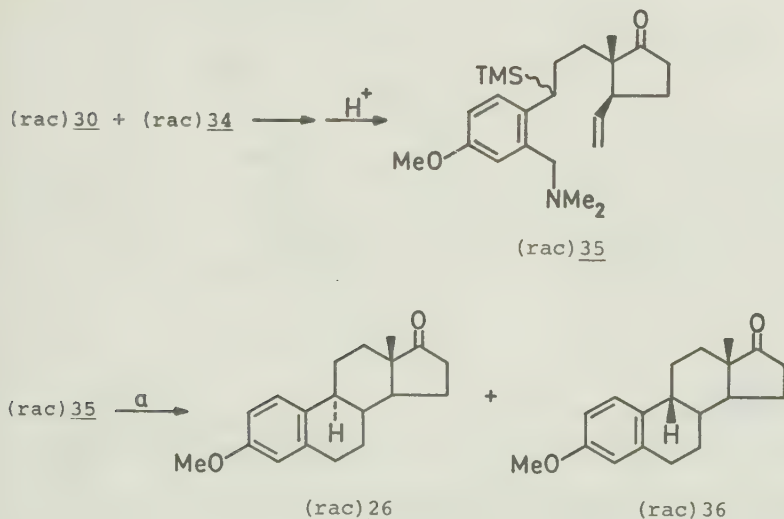
Abb. 6



a: 1. $\text{CH}_2\text{CHMgBr/Cu}^+$. 2. $\text{BrCH}_2\text{COO-t-Bu}$.
 b: 1. MeOH/H^+ . 2. $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{OH/H}^+$.
 c: 1. LiAlH_4 . 2. TsCl . 3. LiBr .

Der Ring D-Baustein reagiert mit dem lithiierten Ring A-Baustein (rac)30 und liefert nach Deketalisierung mit verdünnter Perchlorsäure das Disecosteroid (rac)35 als 2:1 Diastereomergemisch in 94%-iger Ausbeute. Nach Quarternisierung des tertiären Amins mit Methyljodid wird der Steroidvorläufer durch Erhitzen mit Cäsiumfluorid (in Acetonitril) direkt zum (rac) Östronmethylether 26 umgewandelt. Als Nebenprodukt bilden sich 8% des 9 β -Isomers (rac)36, das durch Umkristallisation entfernt werden kann. Die Gesamtausbeute an (rac)26 und (rac)36 beträgt bezogen auf (rac)35 86%.

Abb.7



a: 1. CH₃J. 2. CsF/MeCN/ Δ .

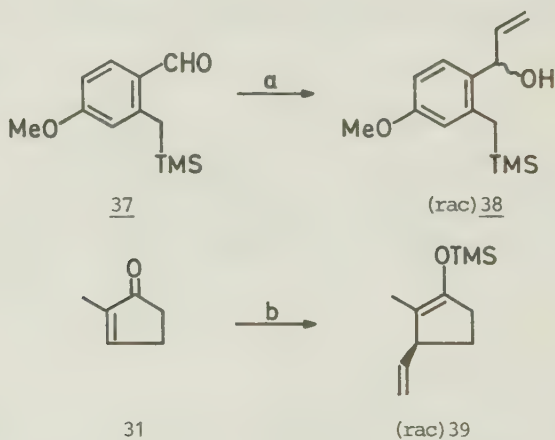
Eine mildere Erzeugung der o-Chinodimethane ist bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumfluorid in Acetonitril oder Methylenchlorid möglich⁽²⁴⁾.

Eine andere Variante dieses Synthesepinzips veröffentlichten Djuric, Sarkar und Magnus⁽²⁵⁾. In Form einer Kurzmitteilung be-

schreiben sie die Herstellung von (rac) 11-Oxoöstronmethylether 4.

Bei dieser Synthese wird der Ring A-Baustein (rac)38 durch Reaktion des in einem mehrstufigen Prozeß gewonnenen 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyds 37 mit Vinylmagnesiumbromid gebildet (95%). Der racemische Ring D-Baustein (rac)39 wird durch 1,4-Addition von Vinylmagnesiumbromid in Gegenwart von Kupfer-I-jodid an 2-Methylcyclopentenon 31 und anschließender Reaktion mit Trimethylchlorsilan erhalten⁽²⁶⁾.

Abb.8

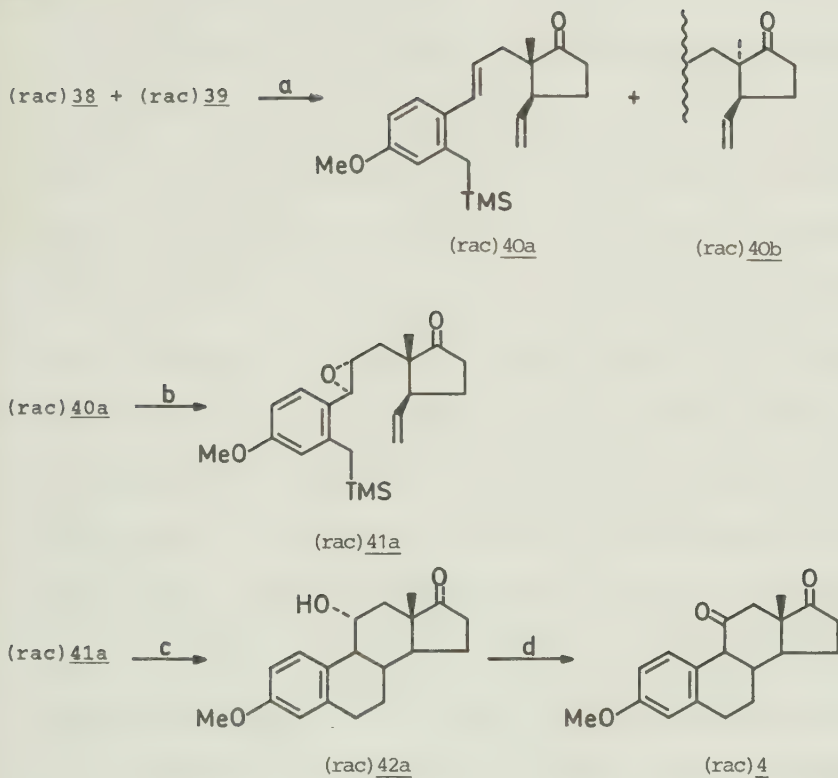


a: CH_2CHMgBr .

b: 1. $\text{CH}_2\text{CHMgBr/CuJ}$. 2. TMS-Cl .

Die beiden Bausteine (rac)38 und (rac)39 reagieren in Gegenwart von wasserfreiem Zinkbromid (Lösungsmittel CH_2Cl_2) glatt zum Disecosteroid (rac)40a/b. Man erhält in 88%-iger Ausbeute ein Diastereomerengemisch im Verhältnis 4:1 ((rac)40a / 40b). Dieses wird mit m-Chlorperbenzoesäure/ NaHCO_3 zu (rac)41a epoxidiert (60%) und das Epoxyd mit Cäsiumfluorid in Diglyme bei Raumtemperatur zum (rac) 11 α -Hydroxyöstronmethylether (rac)42a umgewandelt (70%). Oxydation von (rac)42a mit Pyridiniumchlorochromat liefert in 70%-iger Ausbeute (rac) 11-Oxoöstronmethylether 4.

Abb. 9



a: $\text{ZnBr}_2 / \text{CH}_2\text{Cl}_2 / -78^\circ\text{C}$ bis RT.

b: m-CPBA / $\text{NaHCO}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

c: CsF / Diglyme / RT.

d: PCC.

Vergleicht man sämtliche Herstellungsmethoden von o-Chinodimethanen, so besitzen die fluoridinduzierten Eliminierungen eine Reihe von Vorteilen gegenüber den thermischen und photochemischen Verfahren. Zum einen sind die Reaktionsbedingungen mild, da die Eliminierungen bereits bei Raumtemperatur oder bei mäßigen Temperaturen (siedendes CH_3CN , 81°C) stattfinden, zum anderen verläuft die Eliminierung der Silylgruppe - und damit auch die der zweiten Abgangsgruppe - hochselektiv, d.h. zahlreiche weitere

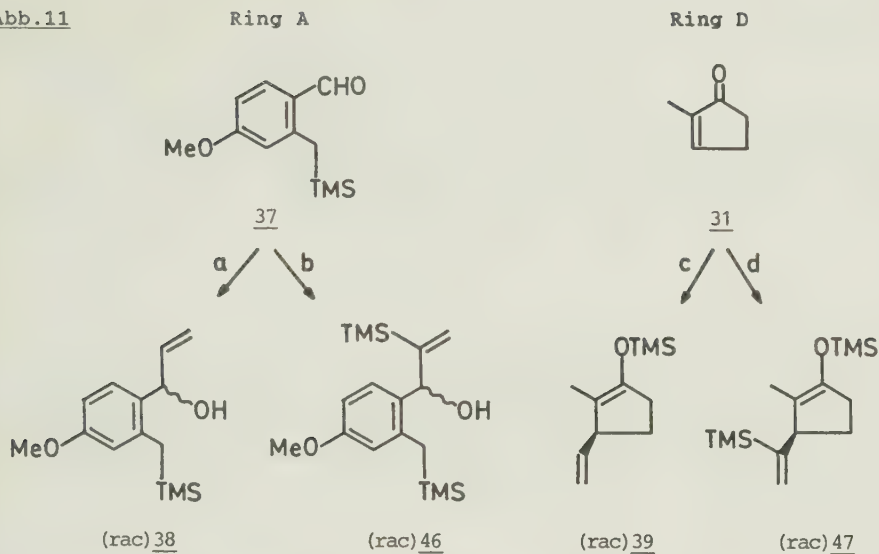
funktionelle Gruppen werden bei dieser Reaktion toleriert. Nackte Fluoridionen können zwar mit einer Reihe von Verbindungen - z.B. Jodide, Tosylate, Säurechloride, Nitrogruppen in reaktiven Aromaten - unter nucleophiler Substitution reagieren, diese Reaktionen verlaufen jedoch meist langsam oder erst unter drastischen Bedingungen, so daß bei einer Konkurrenzreaktion die Eliminierung der reaktiveren Trimethylsilylgruppe unter Bildung von Trimethylsilylfluorid die praktisch alleinige Reaktion sein wird. Der Grund hierfür liegt im Enthalpiegewinn bei der Bildung der mit einer durchschnittlichen Bindungsenergie von 142 kcal/mol außerordentlich stabilen Silicium-Fluor-Bindung, die um fast 20% energieärmer als die bereits sehr feste Kohlenstoff-Fluor-Bindung ist (durchschnittliche Bindungsenergie 116 kcal/mol). Trimethylsilylfluorid ist zudem ein hydrolysebeständiges Gas, wodurch Verunreinigungen des Reaktionsproduktes vermieden werden. Der dritte Vorteil dieser o-Chinodimethanerzeugung ist schließlich die einfache Art und Weise in der die Ansätze - zumindest theoretisch - vergrößert werden können, ein Umstand, der insbesondere bei der Photoenolisierung nicht gewährleistet ist.

3. (rac) 11-Oxoöstronmethylether. Ziele und Synthesekonzept.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Synthese von diastereomerenreinem (rac) 11-Oxoöstronmethylether (rac)4 mittels einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von o-Chinodimethanen als Dien-Komponenten. Zwei Synthesen nach diesem Konzept sind bislang veröffentlicht worden. Die Eine ist die im Abschnitt 2.1.1 beschriebene von Oppolzer et al.⁽¹²⁾, die Andere die von Magnus, Djuric und Sarkar⁽²⁰⁾ (Abschnitt 2.3). Ein Nachvollzug der Arbeit von Oppolzer et al. erschien wenig attraktiv, da sie bereits ausführlich beschrieben und auch in den Details gut ausgearbeitet ist. Wie im vorigen Abschnitt ausgeführt wurde, ist zudem die verwendete thermische Ringöffnung eines Benzocyclobuten-derivates deutlich unvorteilhafter als andere Methoden. Aus diesen Gründen ist als Basis für die eigene Arbeit die als Kurzmitteilung veröffentlichte Synthese von Magnus et al. gewählt worden, welche eine Reihe von Vorzügen zu besitzen schien. Sie wird erstens von den Autoren als ungewöhnlich kurz, mit guten bis sehr guten Ausbeuten bei jedem Reaktionsschritt geschildert. Zweitens schien es wegen der Ähnlichkeit der Ring A- und -D-Bausteine mit denen der Östronsynthese nach Quinkert^(18,19) (Abschnitt 2.2) möglich zu sein, durch Modifikationen am Ring A-Baustein eine diastereoselektive Verknüpfung beider Bausteine zu erzielen. Schließlich verspricht die fluoridinduzierte Eliminierung von Silylgruppen eine zukunftssträchtige Variante zur Erzeugung von o-Chinodimethanen zu werden, da die chemischen Ausbeuten hoch und die meisten funktionellen Gruppen nicht störend sind.

Zwar ließe sich sehr wahrscheinlich 11-Oxoöstronmethylether 4 auch durch geringfügige Abänderung der Quinkert'schen Synthese ausgehend vom Disecosteroid 20 herstellen^(27,28). Dieser Weg

Abb.11



a: CH_2CHLi bzw. CH_2CHMgBr . b: $\text{CH}_2\text{C}(\text{TMS})\text{MgBr}$.

c: 1. $\text{CH}_2\text{CHLi}/\text{Cu}^+$. 2. TMS-Cl . d: 1. $\text{CH}_2\text{C}(\text{TMS})\text{MgBr}/\text{Cu}^+$. 2. TMS-Cl .

Die Ring A- und -D-Bausteine werden zu den Disecosteroiden $(\text{rac}) \text{40a/b}$, $(\text{rac}) \text{48a/b}$ und $(\text{rac}) \text{49a}$ kombiniert. $(\text{rac}) \text{49a}$ ist diastereomerenrein und lässt sich durch Reaktion von $(\text{rac}) \text{38}$ mit $(\text{rac}) \text{47}$ gewinnen.

Abb.11

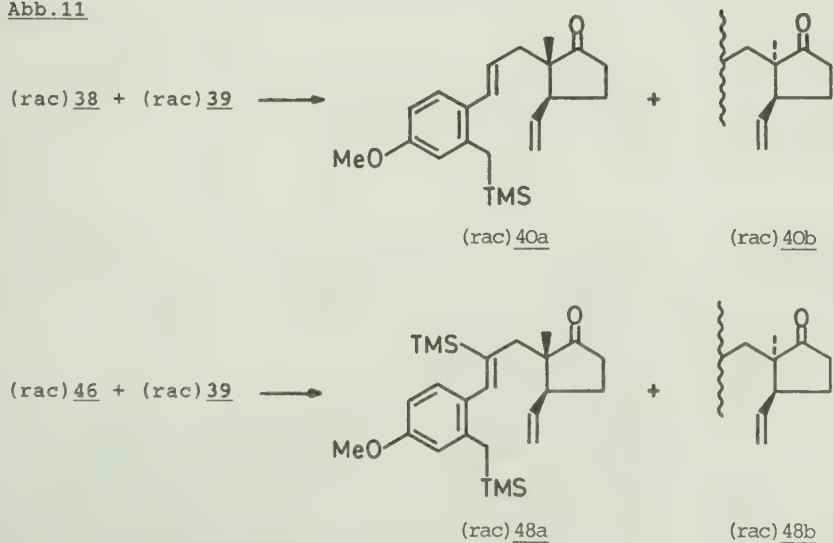
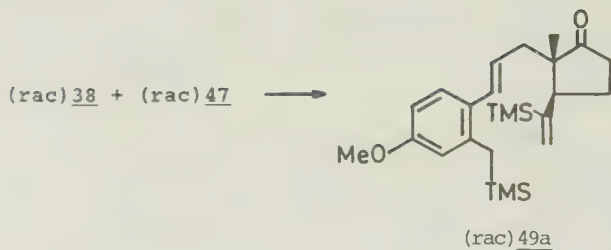
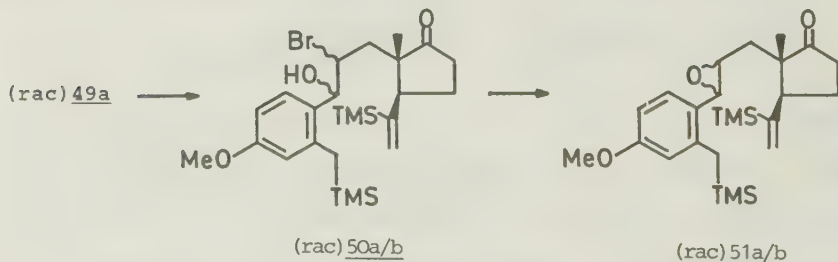


Abb. 11



Das Disecosteroid (rac)49a kann über das Bromhydrin (rac)50a/b in das Epoxyd (rac)51a/b überführt werden. Sowohl das Bromhydrin, als auch das Epoxyd bestehen ganz überwiegend aus einem Diastereomeren.



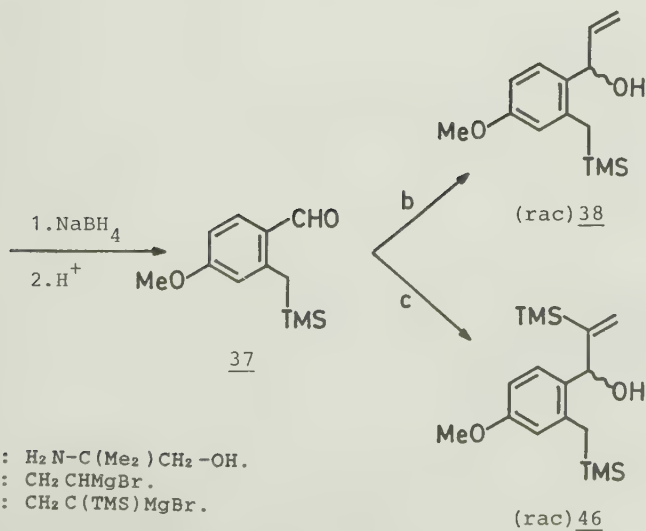
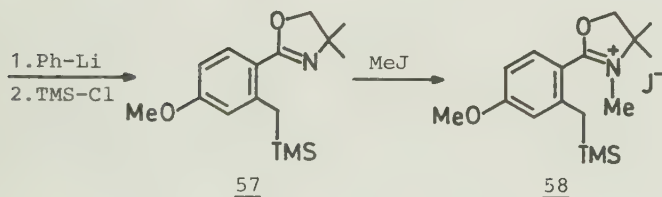
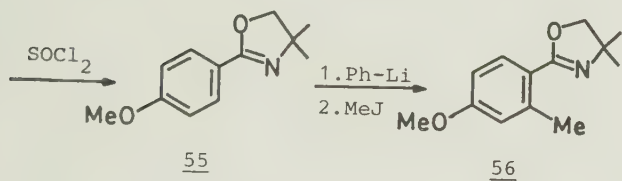
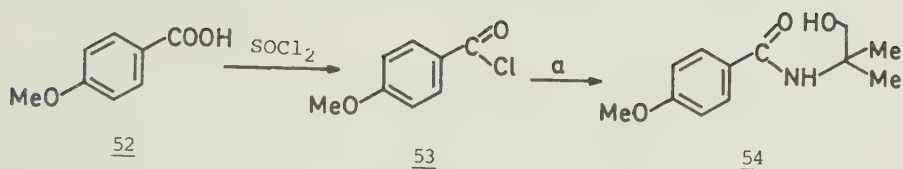
Die weitere Reaktion von (rac)51a/b zum (rac) 11 α / β -Hydroxy-östronmethylether (rac)42a/b mißlang jedoch vorläufig. Die Arbeit ist daher aus zeitlichen und materialbedingten Gründen auf dieser Stufe beendet worden.

4. Durchführung der Synthesen und Diskussion

4.1 Darstellung der Ring A-Bausteine

Der Aufbau der Ring A-Bausteine (rac)38 und (rac)46 wird nach folgendem Reaktionsschema durchgeführt, das mit dem von Magnus et al.⁽²⁵⁾ beschriebenen identisch ist.

Abb. 12



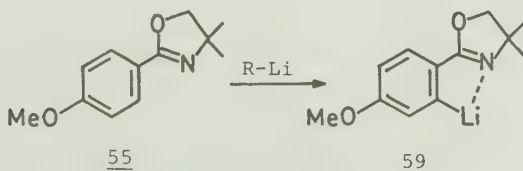
4.1.1 Darstellung von 4-Methoxybenzoylchlorid 53, N-(3-Hydroxy-2-methylpropyl-(2))-4-methoxybenzamid 54 und 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55

2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55 wird nach dem von Meyers et al. angegebenen Verfahren⁽²⁹⁾ ausgehend von der kommerziell erhältlichen p-Anissäure 52 (Janssen Chimica) hergestellt. p-Anissäure 52 wird zunächst mit Thionylchlorid in 92%-iger Ausbeute ins Säurechlorid 53 überführt. Dieses reagiert glatt und praktisch quantitativ mit zwei mol-Äquivalenten 2-Amino-2-methylpropanol in Methylenchlorid unter Bildung des Benzamids 54. 54 fällt als gelbes, sehr viskoses Öl an, das manchmal spontan kristallisiert. Es wird als Rohprodukt direkt zur Synthese des Oxazolins 55 eingesetzt. Eine eventuelle Reinigung ist aber ohne weiteres durch Umkristallisation aus Ether möglich. Durch mehrtägiges Stehenlassen im Kühlschrank erhält man so aus einer bei Raumtemperatur gesättigten Lösung weiße, längliche Kristalle (Fp: 49-51°C).

Durch erneute Reaktion des Benzamids 54 mit Thionylchlorid wird 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55 erhalten. Im Gegensatz zu den Angaben von Meyers et al.⁽²⁹⁾ ist es ratsam, das Benzamid mit einem inerten Lösungsmittel (CH_2Cl_2) zu verdünnen und bei Raumtemperatur zu arbeiten. Anderenfalls erhält man ein stark verunreinigtes Rohprodukt, das nur durch aufwendige Destillationstechnik zu reinigen ist. Das Oxazolin 55 ist eine eigentümlich riechende, stark lichtbrechende und viskose Flüssigkeit. Alle Reaktionen sind unproblematisch; die Gesamtausbeute beträgt 76% (bezogen auf p-Anissäure).

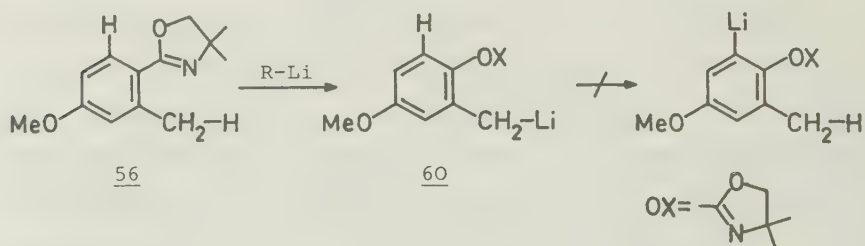
4.1.2 Darstellung von 2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 56 und 2-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 57

2-Oxazoline sind, wie die in den letzten 15 Jahren veröffentlichten Arbeiten von A.J. Meyers, aber auch von vielen anderen Autoren belegen, sehr nützliche Verbindungen, die zu einer ganzen Reihe interessanter Reaktionen befähigt sind⁽³⁰⁾. Zwei dieser Reaktionsmöglichkeiten werden zum Aufbau des Ring A-Bausteins benutzt. Dies ist zum einen die Möglichkeit, den aromatischen Ring von 2-phenylsubstituierten 2-Oxazolinen gezielt in ortho-Stellung zu metallieren. Zum anderen die Möglichkeit, den Heterocyclus zum Oxazolidin zu reduzieren und anschließend zum Aldehyd zu hydrolysieren. Von der ersten Reaktion wird zur Synthese von 56 und 57 Gebrauch gemacht. Versetzt man eine etherische Lösung des Oxazolins 55 mit n-Butyllithium oder Phenyllithium, so zeigt die sofort eintretende intensive Gelb- oder Rotfärbung die Bildung des am Aromaten lithiierten Oxazolins an. Diese Metallierung erfolgt ausschließlich in ortho-Position. Wegen der symmetrischen Substitution des Benzolrings entsteht aber nur ein Produkt. Die Leichtigkeit dieses Austausches von Wasserstoff gegen Lithium, sowie die hohe Regiospezifität dieser Reaktion wird ihren Entdeckern Gschwend und Hamdan⁽³¹⁾ zufolge durch die chelatartige Komplexierung des Lithiums durch den Stickstoff bzw. Sauerstoff des Heterocyclus erzielt.



Die Substitution von Wasserstoff durch Lithium ist jedoch nicht

nur auf den Aromaten beschränkt. Ist eine oder sind beide ortho-Positionen mit Substituenten belegt, die α -ständig Wasserstoffatome besitzen, so werden diese ebenfalls und zwar wesentlich leichter als die aromatischen Protonen gegen Lithium ausgetauscht. Bei einer Konkurrenzreaktion, wie sie beim Methyl-oxazolin 56 im gleichen Molekül gegeben ist, findet so die Substitution von Wasserstoff durch Lithium nur in der Seitenkette des Aromaten statt, so daß trotz der unsymmetrischen Substitution ebenfalls nur ein Produkt entsteht.

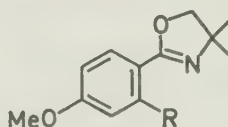


Die lithiierten Verbindungen 59 und 60 können anschließend mit Elektrophilen - in diesem Fall Methyljodid bzw. Trimethylchlor-silan - zu den Produkten 56 bzw. 57 abreagieren.

Trotz dieser einfach erscheinenden Reaktion treten bei der praktischen Durchführung Schwierigkeiten auf, die erst nach etlichen Versuchen gelöst werden konnten. Arbeitet man nach der Vorschrift von Gschwend und Hamdan⁽³¹⁾, d.h. Erzeugung des lithiierten Oxazolins 59 durch Zugabe von n-BuLi (1.1 mol-Äquiv./Eisbad) zu einer etherischen Lösung von 55, mit anschließendem vierstündigem Rühren bei 0°C und nachfolgender Zugabe von Methyljodid (1,1 mol-Äquiv.), so erhält man stets Substanzgemische, deren Hauptkomponenten (neben weiteren Verunreinigungen) das Edukt 55, das 2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 56 sowie das 2-(2-Ethyl-4-methoxy)-phenyl-4,4-dimethyl-

2-oxazolin 61 sind. Die gaschromatographische Analyse der drei Reaktionsprodukte liefert folgende typische Zusammensetzung:

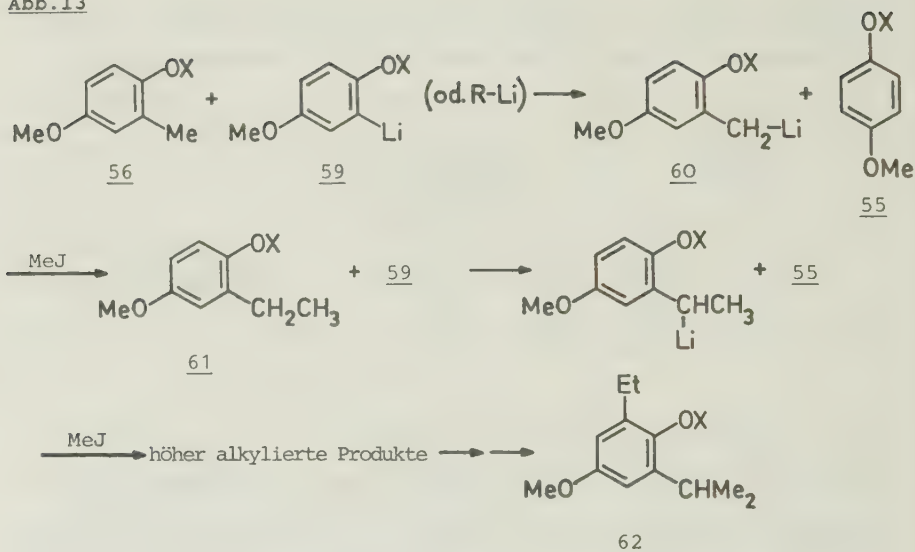
Reaktions- produkte		%-Anteil der Peakflächen- integrale
R= H	<u>55</u>	10%
R= CH ₃	<u>56</u>	75%
R= C ₂ H ₅	<u>61</u>	15%



Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur bei der Lithiierung sowie bei der Zugabe des Methyljodids, führt lediglich zur Verlängerung der Reaktionszeiten zwischen dem Edukt und dem Lithiumorganyl, bzw. bei gleichbleibenden Reaktionszeiten zu einer deutlichen Steigerung der Menge des nicht umgesetzten Edukts 55. So besteht das erhaltene Gemisch nach einer Reaktionsdauer von 6h bei -70°C noch zu 35% aus Edukt, neben 45% Produkt 56, sowie je 5% Ethyloxazolin 61 und höher alkylierten Substanzen. Bei langsamer Zugabe des Methyljodids zum lithiierten Oxazolin 59 konnte in einigen Fällen die deutlich vermehrte Bildung eines höheren Homologen (bis zu 15% des Rohprodukts) beobachtet werden. Den GC/MS-Spektren zufolge handelt es sich bei dieser Substanz um 2-(2-Isopropyl-4-methoxy-6-ethyl)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 62.

Der Grund für die Entstehung der Nebenprodukte ist die hohe Geschwindigkeit der Ummetallierung zwischen dem primär entstehenden Produkt 56 und dem lithiiertem Oxazolin 59 bzw. nicht umgesetztem n-Butyl- bzw. Phenyllithium unter Bildung neuer, jeweils um ein C-Atom vergrößerter metallierter Oxazoline, die ihrerseits wieder mit Methyljodid reagieren:

Abb.13



Die Rückbildung von 55 unter Neubildung von 61 ist natürlich fatal, da diese Substanzen destillativ praktisch nicht vom Produkt 56 abgetrennt werden können. Gelöst wurde dieses Problem schließlich durch umgekehrte Zugabe des metallierten Oxazolins 59 zu überschüssigem Methyljodid (2 mol-Äquiv.). Die Lithiierung des Oxazolins 55 wird mit Phenyllithium (in Ether) bei Raumtemperatur vorgenommen, was gegenüber der gleichen Reaktion mit n-Butyllithium zu einer praktisch vollständigen Unterdrückung der höher alkylierten Produkte führt. Die Ausbeuten sind mit 90% sehr gut. Das Produkt enthält nur geringe Mengen (je 2%) Edukt 55 und Ethyloxazolin 61.

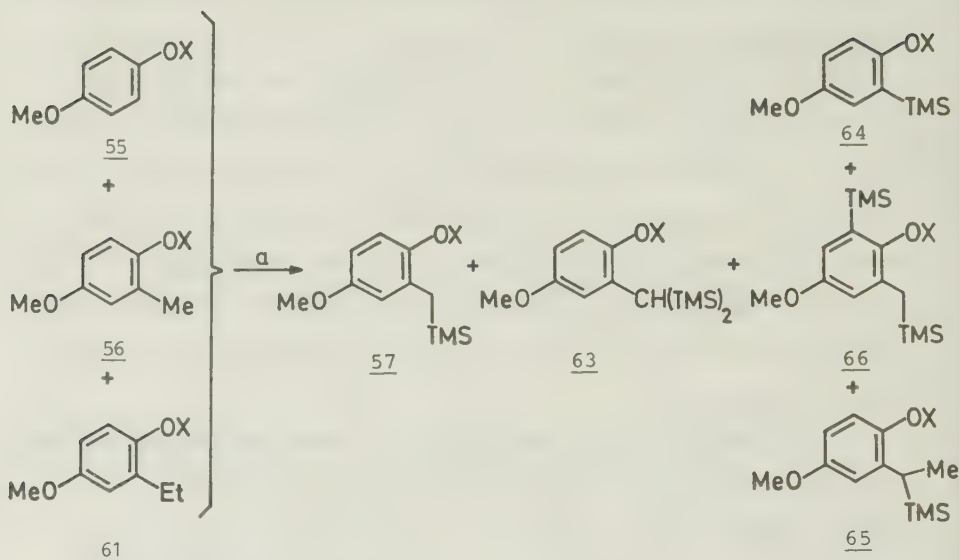
Die bei der 2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 56 -Herstellung entstehenden Probleme, treten analog beim 2-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 57 auf. Zur Vermeidung von Nebenprodukten muß allerdings wegen der höheren Reaktionsfähigkeit des Methyloxazolins 56 (im Vergleich zu 55) die Metallierung bei etwas tieferen Temperaturen (Eisbad)

erfolgen. Das lithiierte Methyloxazolin 60 wird anschließend zu überschüssigem Trimethylchlorsilan gegeben. Die Ausbeute ist mit 81% ebenfalls gut. Das Produkt ist nur sehr geringfügig verunreinigt. Verfährt man umgekehrt, d.h. gibt man Trimethylchlorsilan zum lithiierten Methyloxazolin 60, so entstehen auch hier beträchtliche Mengen an Nebenprodukten, wovon 2-(2-(bis-Trimethylsilyl)methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 63 bis zu 12% des Rohprodukts betragen kann. Daneben können in den GC/MS-Spektren noch Edukt und folgende Nebenprodukte nachgewiesen werden:

- 2-(2-Trimethylsilyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 64 (durch Silylierung von 55, dem nicht umgesetztem Edukt aus der Darstellung von 56) : 3%.
- 2-(2-(1-Trimethylsilyl)ethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 65 (durch Silylierung des Ethyloxazolins 61, das als Nebenprodukt bei der Synthese von 56 anfällt) : 3%.
- 2-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy-6-trimethylsilyl)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 66 (durch Silylierung von 57) : 5%.

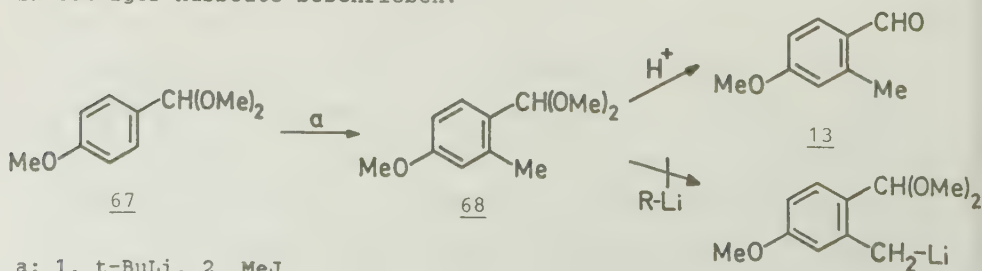
Angesichts der beträchtlichen Nebenproduktbildung, die bei Zugabe der Methylierungs- bzw. Silylierungsmittel zu den lithiierten Verbindungen 59 bzw. 60 entsteht, erscheint die Behauptung von Magnus et al.⁽²⁵⁾, daß beide Schritte nacheinander als "Eintopfreaktion" durchgeführt werden können, fragwürdig.

Abb. 14: Nebenproduktbildung bei der Darstellung von 57



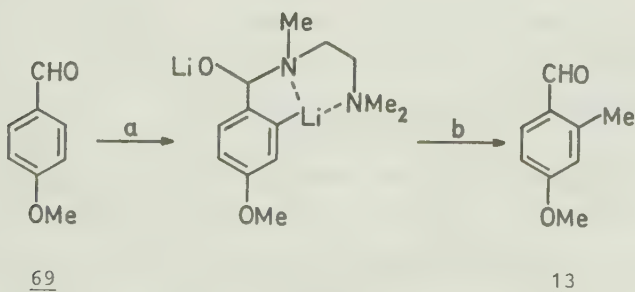
a: 1. C₆H₅Li. 2. Me₃SiCl.

Die gezielte Metallierung in ortho-Position⁽³²⁾ zu einer verkappten Aldehydgruppe ist alternativ auch nach zwei weiteren, in jüngerer Zeit veröffentlichten, Verfahren möglich. Plaumann et al.⁽³³⁾ verwenden hierzu Dimethylacetale, die leicht und in ausgezeichneter Ausbeute aus Aldehyden und Orthoameisensäuretrimethylester zugänglich sind⁽³⁴⁾. So wird von ihnen unter anderem die Synthese von 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyd 13 aus 4-Methoxybenzaldehyddimethylacetal 67, tert-Butyllithium und Methyljodid in 68%-iger Ausbeute beschrieben:



a: 1. t-BuLi. 2. MeJ.

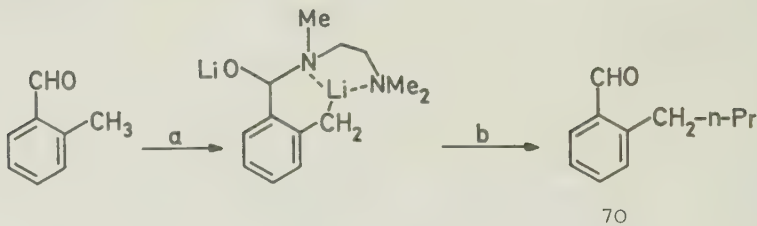
Die weitere gezielte Lithiierung von mono-ortho-substituierten Acetalen in Benzylstellung ist nach Angaben der Autoren nicht möglich, da "komplexe Reaktionsgemische" erhalten werden⁽³³⁾. Immerhin wäre dieses Verfahren eine Alternative zur Herstellung von 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyd 13, eines ebenfalls denkbaren Edukts zur Synthese des 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyds 37⁽³⁵⁾. Nachteilig ist allerdings die Verwendung von tert-Butyllithium, dessen Darstellung keineswegs trivial ist⁽³⁶⁾. Das andere von Comins und Brown beschriebene Verfahren⁽³⁷⁾ setzt α -Aminoalkoxyde zur ortho-Metallierung ein. Diese werden durch Reaktion von Lithium-N,N,N'-trimethylethylendiamid mit Arylaldehyden erzeugt und können mit überschüssigem n-Butyllithium in THF glatt bei -20°C in ortho-Stellung metalliert werden. Die lithiierten α -Aminoalkoxyde reagieren rasch mit Elektrophilen und lassen sich hydrolytisch in die entsprechend substituierten Aldehyde überführen. Auf diese Weise gelingt es den Autoren 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyd 13 in 90%-iger Ausbeute aus p-Anisaldehyd 69 zu synthetisieren:



a: 1. Li-N(Me)CH₂CH₂NMe₂. 2. n-BuLi/THF/-20°C.
 b: 1. MeI. 2. H⁺.

Verfährt man in analoger Weise mit in ortho-Stellung alkylierten Benzaldehyden, so erfolgt regioselektiv eine Metallierung der Seitenkette. Ausgehend vom o-Tolylaldehyd wird in 85%-iger

Ausbeute 2-n-Butylbenzaldehyd 70 durch Reaktion mit n-Propyljodid erhalten:

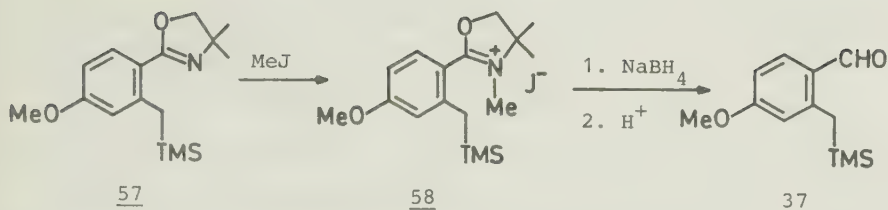


a: 1. Li-N(Me)CH₂CH₂NMe₂. 2. n-BuLi/THF/-20°C.
 b: 1. n-PrJ. 2. H⁺.

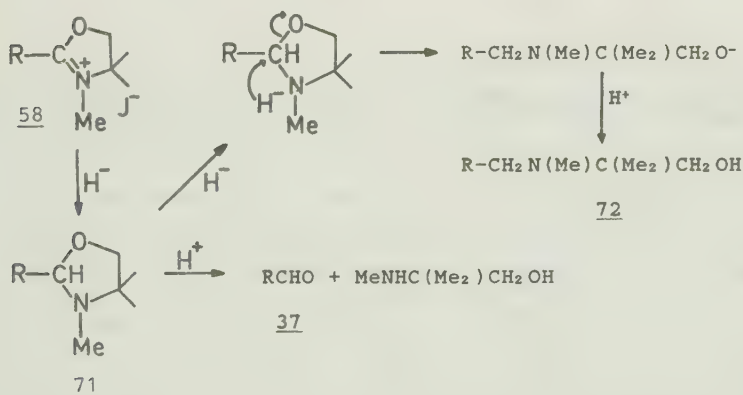
Diese Reaktion dürfte mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auch auf den 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyd 13 übertragbar sein, so daß auf diese Weise durch Reaktion mit Trimethylchlorsilan und anschließender Hydrolyse 37 erhältlich wäre. Nachteilig an diesem Verfahren, das gegenüber der in dieser Arbeit beschriebenen Synthese um vier Stufen kürzer wäre, sind allerdings die sehr hohen Kosten für das N,N'-Trimethylethyldiamin.

4.1.3 Darstellung von N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumjodid 58 und 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyd 37

2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyd 37, die Ausgangssubstanz für die Ring A-Bausteine (rac)38 und (rac)46, wird durch eine weitere Grundreaktion der 2-Oxazoline, nämlich durch die von Nordin beschriebene Reduktion ihrer quartären Oxazoliniumsalze mit Natriumborhydrid und anschließender Hydrolyse der entstehenden Oxazolidine hergestellt^(38, 39).



Während die Quarternisierung von 57 mit Methyljodid in Nitromethan zu 58 problemlos und praktisch quantitativ (98%) verläuft, bereitet die Reduktion von 58 beträchtliche Schwierigkeiten. Der Aldehyd 37 konnte erst nach zahlreichen Versuchen in mäßig guter Ausbeute (knapp 60%) erhalten werden. Der Grund hierfür ist, daß bei der Reduktion von 58 neben dem gewünschten N-Methyloxazolidin 71 gleichzeitig durch Ringöffnung von 71 und weiterer Reduktion das N-Methyl- β -hydroxy-1,1-dimethylethylamin 72 gebildet wird:



R = 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenyl

Da ferner ein Teil des Natriumborhydrids mit dem Lösungsmittel (Ethanol) unter Wasserstoffentwicklung reagiert, verläuft die gesamte Reaktion unstöchiometrisch. Deshalb werden in den Literaturvorschriften auch stets wesentlich größere Mengen an Reduk-

tionsmittel als die theoretisch notwendigen 0,25 mol-Äquivalente verwendet.

Folgt man den Angaben von Leed et al.⁽⁴⁰⁾ (Synthese von 3-Methoxy-2-methylbenzaldehyd / 95% Ausbeute) sowie von Magnus⁽⁴¹⁾ (Synthese von 37 / 97% Ausbeute) - beide verwenden abs. Ethanol sowie 1,2- bzw. 1.1 mol-Äquivalente NaBH₄ - so wird 37 lediglich in 35%-iger Ausbeute erhalten. Dieses Ergebnis steht im krassen Widerspruch insbesondere zu dem von Magnus et al.^(25, 41). Folgende Optimierungsversuche sind daher durchgeführt worden:

a) Einfluß der Reduktionsmittelmenge auf die Produktzusammensetzung

Zur Optimierung dieser Reaktion ist die NaBH₄-Menge unter Beibehaltung des Lösungsmittels (abs. Ethanol) variiert worden. Dabei werden folgende Ergebnisse erhalten:

Tab.1

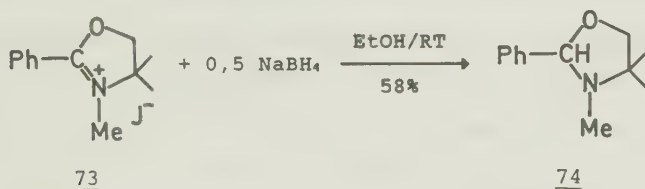
eingesetzte Eduktmenge <u>58</u>	Reduktionsmittel-äquivalente ^{a)} (NaBH ₄)	Temperatur	Ausbeute an Aldehyd ^{b)} <u>37</u>
10 mmol	2,40	RT	0%
10 mmol	1,10	RT ^{c)}	35%
10 mmol	0,66	RT ^{d)}	55% ^{e)}
10 mmol	0,50	RT ^{c)}	40%
5 mmol	0,30	RT	20%

Anmerkungen:

- Es werden molare Mengen NaBH₄ bezogen auf 58 verwendet.
- Beim restlichen Reaktionsprodukt handelt es sich - von Verunreinigungen abgesehen - um das β-Hydroxylamin 72.
- Die Reaktionen sind auch bei tieferen Temperaturen (bis -30°C) durchgeführt worden. Eine wesentliche Änderung der Produktzusammensetzung konnte aber nicht beobachtet werden.

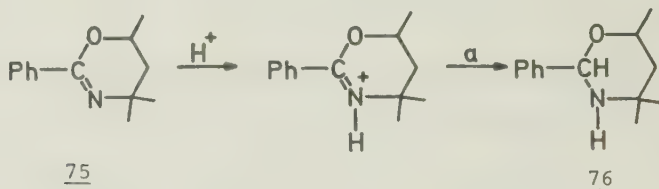
- d) Versuchsweise ist die Reaktion auch bei höheren Temperaturen (Rückfluß) durchgeführt worden, allerdings ohne signifikante Änderung der Produktzusammensetzung.
- e) Bis zu 0,52 molare Ansätze sind durchgeführt worden. Die Ausbeuten schwanken zwischen 52 und 59%.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist ein mol-Verhältnis des Oxazoliniumjodids 58 zu Natriumborhydrid von 1 : 0,66 offenbar optimal. Die erhaltenen Ausbeuten stehen im guten Einklang mit den Ergebnissen von Nordin⁽³⁸⁾, der bei der Reduktion des am Aromaten unsubstituierten 2-Phenyl-3,4,4-trimethyloxazoliniumjodids 73 mit 0,5 mol-Äquivalenten NaBH₄ das 2-Phenyl-3,4,4-trimethyloxazolidin 74 in 58%-iger Ausbeute isoliert (für die Hydrolyse zum Benzaldehyd werden keine Ausbeuten angegeben).



Eine wesentliche Änderung der Produktzusammensetzung infolge tieferer Temperaturen wie sie von Meyers et al. für die analogen 3,4,4,6-Tetramethyl-5,6-dihydro-1,3-oxaziniumjodide beschrieben wird⁽⁴²⁾, kann bei der Reduktion des Oxazoliniumjodids 58 weder bei tiefen (-30°C), noch bei hohen Temperaturen (Rückfluß) beobachtet werden. Ebenso wenig läßt sich die von Meyers et al⁽⁴²⁾ beschriebene pH-kontrollierte direkte Reduktion der 4,4,6-Trimethyl-5,6-dihydro-1,3-oxazine (in Form der Hydrochloride) mit NaBH₄ bei tiefen Temperaturen auf das Trimethylsilylmethyloxazolin 57 übertragen. Nach Angaben der Autoren liefert 2-Phenyl-4,4,6-trimethyl-5,6-dihydro-1,3-oxazin 75 nach Reaktion mit Salzsäure und anschließender Reduktion mit äquimolaren Mengen NaBH₄ (pH: 6-8) in einer Eintopfreaktion 2-Phenyl-4,4,6-trimethyltetra-

hydro-1,3-oxazin 76 (92%), das nach Säurehydrolyse Benzaldehyd liefert (77% Ausbeute als 2,4-DNPH-Derivat):



a: NaBH₄/THF/EtOH/H₂O/ pH 6-8, -35 bis -40°C.

Die analoge Reaktion mit 57 liefert nach Aufarbeitung lediglich die Ausgangssubstanz wieder.

b) Einfluß des Lösungsmittels auf die Produktzusammensetzung

Zur Überprüfung des Lösungsmiteleinflusses sind folgende Lösungsmittel bzw. -gemische mit sinkender Polarität eingesetzt worden.

Tab.2

eingesetzte Eduktmenge <u>58</u>	Reduktionsmittel- äquivalente NaBH ₄ ^{a)}	Lösungsmittel	Aldehyd- ausbeute ^{b, c)} <u>37</u>
5 mmol	0,50	Wasser	12%
5 mmol	0,50	90% EtOH ^{d)}	30%
10 mmol	0,66	90% EtOH ^{d)}	46%
5 mmol	0,50	95% EtOH ^{d)}	35%
10 mmol	0,50	MeOH	36%
10 mmol	0,50	EtOH (abs.)	40%
10 mmol	0,66	EtOH (abs.)	55%
5 mmol	0.50	DMSO	15%
5 mmol	1,00	THF	0%

Anmerkungen:

- a) Molare NaBH_4 -Mengen bezogen auf 58.
- b) Bei den übrigen Reaktionsprodukten handelt es sich im wesentlichen um das β -Hydroxylamin 72.
- c) Alle Reduktionen sind bei Raumtemperatur durchgeführt worden.
- d) Volumen Prozente, Rest Wasser.

Wie aus der Tabelle 2 erkennbar ist, verringert sich die Aldehyd-
ausbeute sowohl bei Verwendung sehr protischer und polarer Lö-
sungsmittel (Wasser), als auch bei Verwendung aprotischer Solven-
tien mittlerer Polarität (DMSO, THF) drastisch. Zur Erzielung
guter Ausbeuten kommen daher nur Alkohole als Lösungsmittel in
Frage. Dies deckt sich mit den Angaben verschiedener Au-
toren^(38,40,41), die ebenfalls entweder abs. Ethanol oder abs.
Methanol verwenden. Absoluter Ethanol scheint bei der Reduktion
von 58 zu 37 absolutem Methanol bzw. wässrigem Ethanol etwas
überlegen zu sein, so daß zur Darstellung von 37 schließlich
handelsüblicher abs. Ethanol verwendet worden ist. Festzuhalten
bleibt allerdings, daß bei dieser Reaktion protische Solventien -
vorausgesetzt sie sind nicht zu polar - aprotischen deutlich
überlegen sind.

c) Einfluß anderer Reduktionsmittel und Zusätze

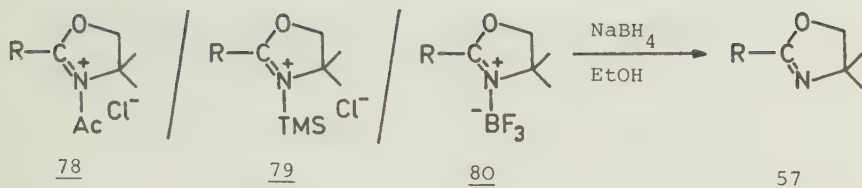
Die Reduktion von 58 ist ebenfalls mit Natriumcyanborhydrid
(äquimolare Mengen) in 90%-igem Ethanol durchgeführt worden. Das
Ergebnis ist überraschend, da entgegen den Erwartungen praktisch
kein Aldehyd 37 gebildet wird, sondern nur das β -Hydroxylamin 72
entsteht (unter gleichen Bedingungen entsteht mit NaBH_4 35% 37).
Ein analoges Ergebnis läßt sich auch bei Verwendung von NaBH_4
unter Zusatz von Kaliumcyanid (molares Verhältnis 57 : NaBH_4 :
 $\text{KCN} = 1 : 0,66 : 1$) im gleichen Lösungsmittel erzielen. Der Ver-

such, durch Zusatz einer harten Base wie Fluorid eventuell ein umgekehrtes Ergebnis als bei der weichen Base Cyanid zu erreichen, erwies sich als ungeeignet. Reduziert man N-Methyl-2-(4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumjodid 77⁽⁴³⁾ (58 ist wegen eintretender Desilylierung nicht verwendbar) unter gleichen Bedingungen mit und ohne Fluoridzusatz (molare Verhältnisse 77 : NaBH₄ : KF = 1 : 0,66 : 1, bzw. 77 : NaBH₄ = 1 : 0,66 / Lösungsm. EtOH), so erhält man zwar in beiden Fällen p-Anisaldehyd 69, die Ausbeute ist aber ohne Fluoridzusatz mit 60% deutlich besser als mit KF-Zusatz (34%). Ebenso wie Cyanid führt auch ein KOH-Zusatz bei der Reduktion von 58 mit NaBH₄ zur fast ausschließlichen Bildung von 72 (Verhältnis 58 : NaBH₄ : KOH = 1 : 0,66 : 1 / Lösungsmittel EtOH).

Basenzusätze aller Art verschieben offenbar das Gleichgewicht zwischen dem Oxazolidin 71 und dem überreduzierten β-Hydroxylamin 72 zu Ungunsten des Oxazolidins. Möglicherweise verschiebt das während der Reduktion gebildete Ethanolat (durch Reaktion des EtOH mit NaBH₄) das beschriebene Gleichgewicht ebenfalls zu Ungunsten des Oxazolidins 71.

d) Reaktion anderer Oxazoliniumderivate mit NaBH₄

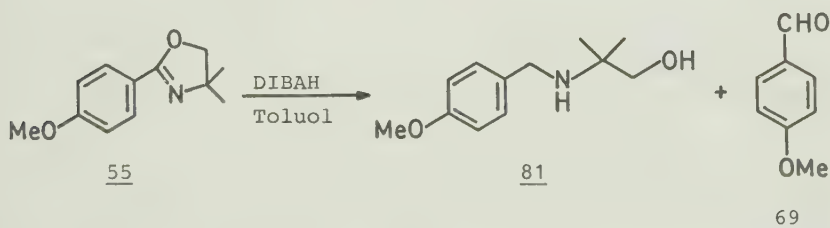
Ebenfalls untersucht worden ist die Reduktion folgender Oxazoliniumderivate von 57 mit NaBH₄: N-Acetyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumchlorid 78, N-Trimethylsilyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumchlorid 79 sowie dem Lewis-Säure/Base-Addukt 80 aus BF₃ mit 57⁽⁴⁴⁾. Alle diese Substanzen liefern nach Reaktion mit NaBH₄ (0,66 mol-Äquivalente) in abs. Ethanol ausschließlich wieder 57.



R= 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenyl

e) Versuche zur direkten Reduktion von Oxazolinen mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) (45)

Als Modellsubstanz hierfür hat 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55 gedient. Mit Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 mol-Äquivalente) in Toluol erfolgt sowohl bei Raumtemperatur, als auch bei -70°C eine rasche Reaktion. Nach Hydrolyse und Aufarbeitung lassen sich aber auch in diesem Fall neben Edukt im wesentlichen nur das überreduzierte N-(1,1-Dimethyl-2-hydroxy)ethyl-4-methoxybenzylamin 81 sowie etwas p-Anisaldehyd 69 nachweisen.



Folgende gaschromatographisch ermittelte Produktzusammensetzungen sind bei Raumtemperatur bzw. bei -70°C erhalten worden (jeweils 10 millimolare Ansätze, 1,2 mol-Äquivalente DIBAH, Lösungsmittel Toluol).

Tab.3

Reaktionsprodukte	prozentuale Zusammensetzung (Peakflächenintegrale)	
	RT	-70° C
Edukt <u>55</u>	40%	58%
β -Hydroxylamin <u>81</u>	55%	36%
p-Anisaldehyd <u>69</u>	5%	6%

Der hohe Eduktanteil im Reaktionsprodukt wird durch die, wegen der Bildung von 81, zu geringen DIBAH-Menge bedingt. Trotz des hinsichtlich der Oxazolidin- bzw. Aldehydbildung unbefriedigenden Ergebnisses ist die Reaktion aufschlußreich, da 2-Oxazoline gegenüber den üblichen Reduktionsmethoden (katalytische Hydrierung, Metallhydride wie z.B. LiAlH_4) inert sind.

Zusammenfassend läßt sich zur Darstellung des 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyds 37 bislang folgendes aussagen: Eine Synthese mit akzeptabler Ausbeute ist nur durch Reduktion des N-Methyloxazoliniumjodids 58 mit Natriumborhydrid möglich. Das optimale Lösungsmittel ist abs. Ethanol, die optimale Reduktionsmittelmenge beträgt 0,66 mol-Äquivalente. Starke Abweichungen in der Polarität des Lösungsmittels, Veränderungen des Reduktionsmittels und dessen Menge sowie Verwendung anderer Oxazoliniumderivate führen zu starken Ausbeuteeinbußen oder verhindern die Bildung von 37. Da die von Magnus et al.⁽²⁵⁾ angegebene hohe Ausbeute trotz zahlreicher Versuche nicht realisiert werden konnte, erscheint sie zumindest zweifelhaft. Die Synthese von 37 stellt wegen ihrer eher mäßigen Ausbeute natürlich einen Schwachpunkt im Aufbau des Ring A-Bausteins dar, so daß die Verwendung anderer Synthesewege eventuell vorteilhafter wäre.

4.1.4 Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylalkohol (rac)38 und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilylallylalkohol (rac)46

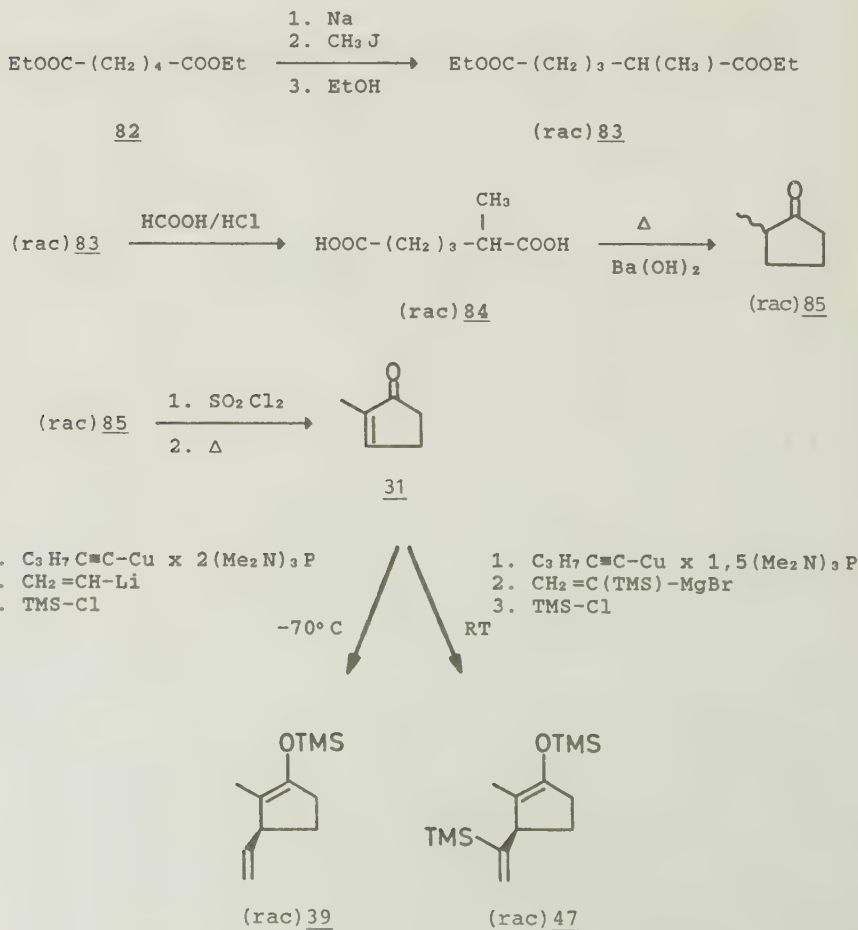
(rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylalkohol 38 wird durch Grignardreaktion des Aldehyds 37 mit Vinylmagnesiumbromid in THF erhalten (siehe Abb.12). Als problematisch erweist sich bei dieser im Prinzip einfachen Reaktion die Hydrolyse des primär entstehenden Magnesiumalkoholats. (rac)38 ist für einen tertiären Alkohol ungewöhnlich säureempfindlich und reagiert rasch zu nicht identifizierten, unpolareren Verbindungen. So führt die übliche Hydrolyse mit gesättigter Ammoniumchloridlösung bereits zu einer beträchtlichen Bildung von Nebenprodukten (NMR-spektroskopisch ca. 20% des Hauptprodukts). Der Allylalkohol ist deshalb zunächst durch Reaktion von 37 mit Vinylolithium als gelbes, sehr viskoses Öl gewonnen worden, das sich beim Destillationsversuch zersetzt und auch bei wochenlanger Lagerung bei -20°C nicht kristallisiert. Da mit Vinylolithium stets im alkalischen Medium gearbeitet wird, entstehen zwar keine säurekatalysierten Reaktionsprodukte, bedingt durch die Herstellung des Vinylolithiums (s. Abschn.4.3.3) ist das erhaltene Rohprodukt aber stark verunreinigt. Ein nur sehr wenig verunreinigtes Rohprodukt von (rac)38 konnte schließlich durch Hydrolyse des aus Vinylmagnesiumbromid und 37 gebildeten Magnesiumalkoholats mit Wasser nach Fieser⁽⁴⁶⁾ in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. Wegen der für die weiteren Reaktionen befriedigenden Reinheit ist auf eine mögliche chromatographische Reinigung, die auf einem basischen Trägermaterial erfolgen müßte, verzichtet worden. Analog wie bei (rac)38 erfolgt die Synthese von (rac)46 durch Reaktion von 1-Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid mit 37 und anschließender Hydrolyse mit Wasser (s. Abb. 12). Es wird ebenfalls

in nahezu quantitativer Ausbeute als gelbes Öl erhalten, das infolge nur geringfügiger Verunreinigungen als Rohprodukt in den weiteren Versuchen Verwendung fand.

4.2 Darstellung der Ring D-Bausteine

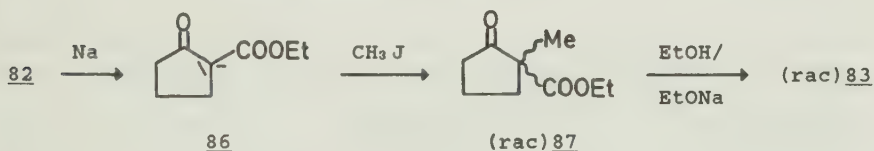
Der Aufbau der Ring D-Bausteine (rac)39 und (rac)47 ist nach folgendem Syntheschema durchgeführt worden, das auf Veröffentlichungen verschiedener Autoren und eigenen Arbeiten beruht.

Abb.13



4.2.1 Darstellung von (rac) 2-Methyladipinsäurediethylester 83, (rac) 2-Methyladipinsäure 84 und (rac) 2-Methylcyclopentanon 85

Die Synthese des (rac) 2-Methylcyclopentanons 85 erfolgt nach Angaben von Nicole u. Berlinguet⁽⁴⁷⁾ ausgehend von handelsüblichem Adipinsäurediethylester 82. Dieser wird mit Natrium in einer Dieckmann-Reaktion zunächst ins Carbanion des Cyclopentanon-2-carbonsäureethylesters 86 überführt. Methylierung mit Methyljodid führt zu (rac) 2-Methylcyclopentanon-2-carbonsäureethylester 87, der mit Ethanol unter Ethanolatkatalyse (rac) 2-Methyladipinsäurediethylester 83 liefert.



Die Ausbeuten bei dieser "Eintopfreaktion" sind mit 88% sehr gut. Zu beachten ist jedoch, daß das zwischenzeitlich gebildete 86 eine zähe Masse bildet, die unter starken Ausbeuteverlusten regelrecht festbrennen kann. Es muß deshalb stets für eine ausreichende Durchmischung gesorgt werden.

(rac) 2-Methyladipinsäurediethylester 83 läßt sich mit Ameisensäure / konz. HCl zu (rac) 2-Methyladipinsäure 84 hydrolysieren. Ameisensäure ist der von den Autoren verwendeten Essigsäure vorzuziehen, da man auf diese Weise als Rohprodukt eine grau-weiße, kompakte Kristallmasse erhält. Demgegenüber bildet Essigsäure lediglich eine schwarze Flüssigkeit, die hartnäckig allen Kristallisationsversuchen widersteht. Die so fast quantitativ erhaltene rohe (rac) 2-Methyladipinsäure 84 wird direkt zur (rac) 2-Methylcyclopentanon-Synthese eingesetzt. Zu analytischen Zwecken ist eine Probe durch Kugelrohrdestillation und an-

schließender Umkristallisation aus Pentan/Ether weiter gereinigt worden. Der Schmelzpunkt der gereinigten Probe liegt mit 54-55°C geringfügig unter dem Literaturwert (57°C)⁽⁴⁷⁾.

(rac) 2-Methyladipinsäure 84 liefert beim Erwärmen auf 270-300°C in Gegenwart katalytischer Bariumhydroxyd-Mengen unter Ringschluß und Decarboxylierung (rac) 2-Methylcyclopentanon 85 in knapp 80%-iger Ausbeute (für zwei Stufen). Das Produkt ist durch Cyclopentanon 88 und 2,2-Dimethylcyclopentanon 89 (je ca. 3%) verunreinigt, die durch unvollständige Umsetzung bzw. Übermethylierung des Diethyladipats 82 entstehen. (rac)85 ist alternativ auch aus handelsüblichem Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester zugänglich⁽⁴⁸⁾. Im Gegensatz zum Cyclohexanon sind jedoch selektive α -Methylierungen von Cyclopentanonderivaten wie Enaminen⁽⁴⁹⁾ oder Schiffschen Basen⁽⁵⁰⁾ nicht durchführbar, da stets Gemische aus Cyclopentanon 88, (rac) 2-Methylcyclopentanon 85, sowie 2,2-Dimethylcyclopentanon 89 entstehen, die auf konventionelle Weise nicht zu trennen sind. So reagiert die Schiffsche Base aus Cyclopentanon und Cyclohexylamin (N-Cyclopentylidencyclohexylamin) mit Methyljodid (Ethylmagnesiumbromid als Base) unter Bildung folgender gaschromatographisch bestimmter Produkte: 88 (22%), (rac)85 (58%) sowie 89 (20%). Das entsprechende Cyclohexanonderivat liefert hingegen laut Literaturangaben⁽⁵⁰⁾ isomerenfreies (rac) 2-Methylcyclohexanon in 63%-iger Ausbeute. Ähnliche Ergebnisse erhält man auch bei den Enaminen aus Cyclopentanon und Pyrrolidin (1-Pyrrolidino-cyclopenten-(1) 90) bzw. Piperidin (1-Piperidino-cyclopenten-(1) 91), wobei jedoch bei Verwendung verschiedener Methylierungsmittel bzw. verschiedener Enamine Unterschiede erkennbar sind. Die Alkylierungen sind in Methanol unter Rückfluß durchgeführt worden. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

Tab.4

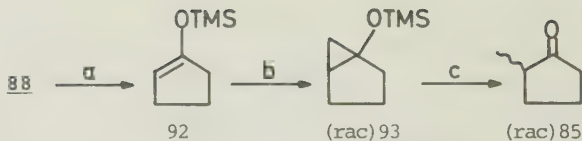
Enamin / Alkylierungsm. ^{a)}	Produktzusammensetzung ^{b)}		
	Cyclo- pentanon <u>88</u>	(rac) 2-Methyl- cyclopentanon (rac) <u>85</u>	2,2-Dimethyl- cyclopentanon <u>89</u>
<u>90</u> / Methyljodid	25%	45%	30%
<u>90</u> / Dimethyl- sufat	47%	43%	10%
<u>91</u> / Methyljodid	35%	50%	15%

Anmerkungen: a) Molare Verhältnisse, jeweils 1 : 1,1

b) Verhältnis der gaschromatographisch bestimmten
Peakflächenintegrale

Zum Vergleich liefert das entsprechende Cyclohexanonderivat (1-Pyrrolidino-cyclohexen-(1)) (rac) 2-Methylcyclohexanon in 70%-iger Ausbeute⁽⁴⁹⁾. Die erhaltenen Ergebnisse mit Cyclopentanonderivaten sind zwar etwas besser als diejenigen, die man bei direkter basenkatalysierter Methylierung von Cyclopentanon erhält⁽⁵¹⁾. Eine praktikable Synthese von (rac) 85 stellen sie jedoch ebensowenig wie letztere dar.

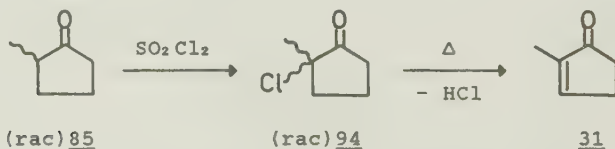
Eine interessante Alternative ausgehend vom Cyclopentanon 88 wäre aber in Analogie zu den von Conia und Girard⁽⁵²⁾ beschriebenen Synthesen möglich. Cyclopentanon wird zunächst in den Silylenol-ether 1-Trimethylsilyloxycyclopenten 92 überführt und dieser nach Simmons-Smith zu (rac) 93 cyclopropaniert⁽⁵³⁾. Durch anschließende Hydrolyse würde man (rac) 2-Methylcyclopentanon 85 erhalten. Die ebenfalls dreistufige Synthese liefert nach Angaben der Autoren bei analogen Substanzen gute bis sehr gute Ausbeuten⁽⁵²⁾.



a: TMS-Cl/Et₃N/DMF. b: CH₂J₂, Zn/Ag. c: NaOH/MeOH/H₂O.

4.2.2 Darstellung von 2-Methylcyclopenten-(2)-on 31

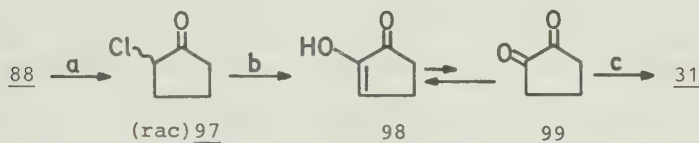
Die Synthese von 31 erfolgt nach Gassman und Pascone⁽⁴⁸⁾ analog zum homologen Sechsring⁽⁵⁴⁾ durch radikalische Chlorierung von (rac)85 mit Sulfurylchlorid in α -Stellung und anschließender thermischer HCl-Eliminierung:



Als Lösungsmittel dient CCl₄. Das polarere Methylenchlorid führt zu einer starken Bildung von Nebenprodukten (nicht identifiziert). Höhere Temperaturen bei der Chlorierung verringern ebenfalls die Ausbeute, so daß man zweckmäßigerweise im Eisbad arbeitet. Nach der Chlorierung besteht das Rohprodukt gaschromatographisch im wesentlichen aus (rac) 2-Chlor-2-methylcyclopentanon 94, das man bei schonender Isolierung an dieser Stelle gewinnen könnte, am besten aber nach Entfernung des Lösungsmittels durch Erhitzen auf 105°C direkt ins 2-Methylcyclopenten-(2)-on 31 überführt (77% Ausbeute). Als Nebenprodukte können bei dieser Reaktion (rac) 2-Methyl-5-chlorcyclopenten-(2)-on 95, sowie (rac) 2-Chlor-5-methylcyclopenten-(2)-on 96 (zusammen ca. 5%) isoliert werden. Sie entstehen durch Überchlorierung und anschließender

Eliminierung aus (rac)85.

Alternativ ist 31 zunächst nach einer von Inhoffen und Krämer beschriebenen Synthese dargestellt worden⁽⁵⁵⁾. Cyclopentanon 88 wird mit Chlor in Gegenwart eines säurebindenden Stoffes (CaCO_3) radikalisch zum (rac) 2-Chlorcyclopentanon 97 chloriert⁽⁵⁶⁾. Mit heißer, konzentrierter Eisen-III-chlorid-Lösung wird anschließend das Chlor nucleophil gegen Hydroxyl substituiert und die Hydroxylgruppe zum 2-Hydroxycyclopenten-(2)-on 98 bzw. zum tautomeren Cyclopentandion-(1,2) 99 oxidiert. 98 bzw. 99 werden mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid direkt ins 2-Methylcyclopenten-(2)-on 31 überführt.



a: $\text{Cl}_2/\text{h}\nu/\text{CaCO}_3$. b: $\text{FeCl}_3/\text{H}_2\text{O}/\Delta$. c: 1. MeMgJ . 2. H^+ .

Sämtliche Reaktionen dieser Synthese liefern aber schlechte oder mäßige Ausbeuten. Wegen der Bildung von polychlorierten Produkten verläuft die Chlorierung des Cyclopentanons zu (rac)97 unstöchiometrisch hinsichtlich der Carbonatmenge, die als Indikator für den Reaktionsumsatz dient. Für eine vollständige Umsetzung des Edukts sind entgegen der Literaturangabe⁽⁵⁶⁾ mehr als die theoretischen 0,5 mol-Äquivalente CaCO_3 notwendig. Das Rohprodukt enthält zahlreiche Verunreinigungen, so daß die Reindarstellung des (rac) 2-Chlorcyclopentanons 97 nur mit aufwendiger Destillationstechnik in knapp 50%-iger Ausbeute gelingt. (rac)97 ist nur mäßig stabil und zersetzt sich auch bei kalter (-20°C) Lagerung unter Schwarzfärbung. Es ist ein starker Reizstoff. Ebenfalls in nur mäßiger Ausbeute (45%) gelingt die Darstellung des 2-Hydroxycyclopenten-(2)-ons 98 bzw. seines Tautomeren 99. Zum einen ist

die Isolation von 98 - durch eine mehrstündige kontinuierliche Extraktion - aufwendig, zum anderen ist die Verbindung sehr luftempfindlich, so daß bei der Vakuumdestillation bereits in der Vorlage Dunkelfärbung des zunächst klaren Destillats eintritt. Der wesentliche Grund, weshalb dieser Syntheseweg wieder verworfen wurde, ist jedoch die mit nur 15% sehr schlechte Ausbeute im letzten Reaktionsschritt. Zudem ist lt. Literatur⁽⁵⁵⁾ ein großer Überschuß (3 mol-Äquivalente) des teuren Methylmagnesiumjodids notwendig. Weder bei der Synthese von 98 bzw. 99, noch von 31, konnten trotz mehrerer Versuche die hohen Ausbeuten von Inhoffen und Krämer (80% bzw. 42%)⁽⁵⁵⁾ realisiert werden.

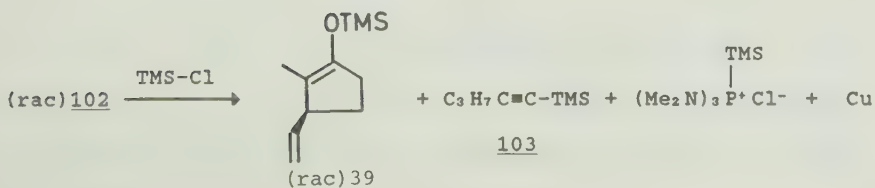
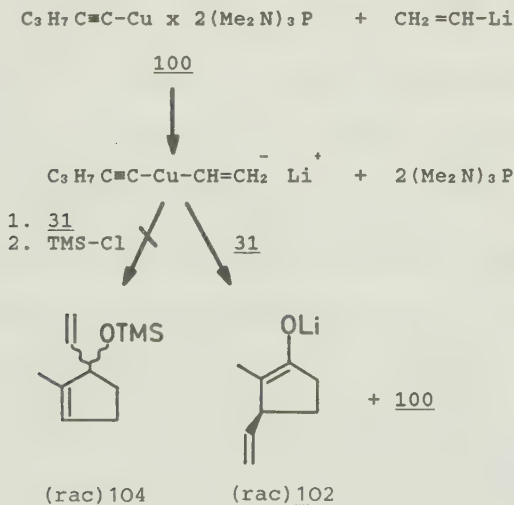
Eine Übersicht über sämtliche veröffentlichten Synthesen des 2-Methylcyclopenten-(2)-ons 31 geben Funk und Vollhardt⁽⁵⁷⁾. Dort wird auch eine zweistufige Synthese beschrieben, die von dem leicht zugänglichen 2-Methylcyclopentandion-(1,3)⁽⁵⁸⁾ ausgeht. Diese Synthese weist jedoch, bedingt durch die Verwendung von teilweise teuren Reagentien und einer Gesamtausbeute von 44%, meiner Meinung nach keinerlei Vorteile gegenüber dem hier eingeschlagenen vierstufigem Weg auf.

4.2.3 Darstellung von (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinylcyclopenten-(1) 39 und (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-(1-trimethylsilyl)vinylcyclopenten-(1) 47

Die Darstellung von (rac)39 erfolgt nach Arbeiten von Oppolzer et al.⁽¹¹⁾ sowie von Corey und Beames⁽⁵⁹⁾. (rac)47 ist in dieser Arbeit zum erstenmal hergestellt worden. Zur Synthese beider Verbindungen sind zahlreiche Hilfsreagentien erforderlich, deren Darstellung in Abschnitt 4.3 beschrieben wird. Grundlage beider Synthesen ist die Entdeckung von Kharasch⁽⁶⁰⁾, daß sich kupferor-

ganische Verbindungen als vergleichsweise weichere Basen (im Gegensatz zu den Magnesiumorganylen) an das weichere Zentrum, d.h. an den olefinischen Kohlenstoff einer vinologen Carbonylgruppe addieren. Für die Darstellung von (rac)39 dient als Kupferorganyl ein gemischtes Cuprat (Lithiumpentinylnvinylcuprat), das durch Reaktion eines Komplexes (100) aus Kupfer-I-pentinid und 2 mol-Äquivalenten tris-(Dimethylamino)phosphin mit Vinylolithium hergestellt wird. Dieses reagiert bei -60°C glatt mit 2-Methylcyclopenten-(2)-on 31 unter ausschließlicher 1,4-Addition an das vinologe System. Das entstehende Lithiumenolat (rac)102 wird mit Trimethylchlorsilan gequenchet und liefert in 80%-iger Ausbeute (rac)39 sowie als Nebenprodukt in ebenfalls 80%-iger Ausbeute (bezogen auf 100) 1-Trimethylsilylpentin-(1) 103.

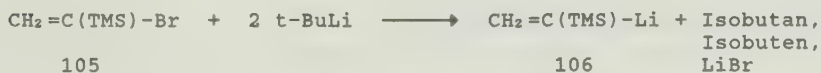
Abb.14



Die Reaktion hat anfänglich beträchtliche Schwierigkeiten bereitet, welche durch mehrere Faktoren hervorgerufen wurden. Zum einen ist (rac)39 sehr hydrolyseempfindlich, so daß die Zugabe von Wasser (zur Entfernung der anorganischen Begleitstoffe) rasche Zersetzung bewirkt, und auf diese Weise kein Produkt isoliert werden kann. Andererseits haben sich die Angaben von Oppolzer et al.⁽¹¹⁾, der ein mol-Äquivalent (bezogen auf 31) Trimethylchlorsilan⁽⁶¹⁾ zur Abreaktion des Lithiumenolats (rac)102 verwendet, als unrichtig oder zumindest irreführend erwiesen. Wegen der gleichzeitigen Bildung des 1-Trimethylsilylpentins-(1) 103 muß die Trimethylchlorsilanmenge mindestens 2 mol-Äquivalente betragen. Bei Verwendung der von Oppolzer angegebenen Menge sinkt die Produktausbeute auf 55%. Isoliert worden ist (rac)39 und das Nebenprodukt 103 schließlich durch direkte Destillation des Reaktionsansatzes im Vakuum und anschließender Feinfraktionierung der Produktfraktionen. Bei der Destillation hat sich insbesondere die vollständige Abtrennung des Phosphins als schwierig erwiesen. Durch eine weitere Erhöhung der Trimethylchlorsilanmenge (3 mol-Äquivalente bezogen auf 31) konnte dieses Problem jedoch gelöst werden. Dieses Verfahren ist alternativen Prozeduren wie der Umsetzung des Phosphins mit Schwefel oder Schwefelkohlenstoff vorzuziehen, zumal diese keine Vorteile bieten. Da das Reaktionsprodukt des Phosphins mit Schwefel (tris-(Dimethylamino)phosphinsulfid) im Gegensatz zu denen mit TMS-Cl bzw. CS₂ flüssig und im Gaschromatogramm (FID) praktisch nicht erkennbar ist, ist dessen destillative Abtrennung zudem unsicher. Versuche diese Probleme durch Verringerung der zur Komplexierung des Kupfer-I-pentinids nötigen Phosphinmenge zu umgehen - bei Raumtemperatur sind nur äquimolare Mengen notwendig - scheiterten jedoch, da diese 1:1-Komplexe bei tiefen Temperaturen (ab ca.-20°C) in Ether ausfallen

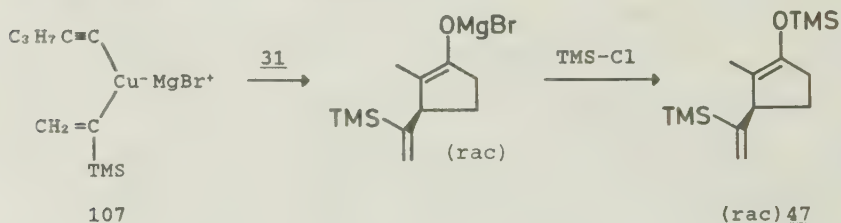
und keine vollständige Bildung des gemischten Cuprats (bei Vinyl-lithiumzugabe) mehr ermöglichen. In diesen Fällen beobachtet man eine deutliche Bildung des 1,2-Adduktes (rac) 1-Trimethylsilyl-oxy-1-vinyl-2-methylcyclopenten-(2) 104, die bis zu 20% der Produktmenge ausmacht und durch GC/MS-Spektren nachgewiesen werden konnte. Die zur Komplexierung des Kupfer-I-pentinids zusätzlich aufgewendete Phosphinmenge stellt möglicherweise mehr als nur ein Kosolvens dar. Dies läßt sich aus der Beobachtung folgern, daß die in der Kälte ausgefallenen 1:1-Komplexe auch durch Zugabe von überschüssigem tris-(Dimethylamino)phosphin (in der Kälte) nicht in Lösung zu bringen sind. Erst bei Erwärmung auf ca. 0°C tritt Auflösung ein. Aus den nun entstehenden klaren, gelben Lösungen fällt beim erneuten Abkühlen kein Feststoff mehr aus.

Die Synthese des (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-(1-trimethylsilyl)vinylcyclopentens-(1) 47 verläuft im Prinzip analog zur Synthese von (rac)39. Auch hier wäre die Bildung eines gemischten Cuprats durch Reaktion des Komplexes 100 aus Kupfer-I-pentinid und 2 mol-Äquivalenten tris-(Dimethylamino)phosphin mit 1-Trimethylsilylvinyllithium 106 möglich, das durch Umsetzung von 1-Trimethylsilylvinylbromid 105 mit 2 mol-Äquivalenten tert-Butyllithium in THF bei -78°C⁽⁶²⁾ oder THF/Ether/Pentan bei -120°C⁽⁶³⁾ nach folgender Gleichung erhältlich ist:



Wegen der aufwendigen Synthese des tert-Butyllithiums⁽³⁶⁾ ist dieser Weg jedoch nicht beschritten worden. Statt der Vinyl-lithiumverbindung ist deshalb das leicht zugängliche 1-Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid 45 bei Raumtemperatur - bei -70°C tritt

keine Reaktion ein - mit dem Komplex (101) aus Kupfer-I-pentynid und 1,5 mol-Äquivalenten tris-(Dimethylamino)phosphin zu dem tiefroten Kupferorganyl 107 umgesetzt worden. Dieses reagiert anschließend entsprechend der Darstellung von (rac)39 zunächst mit 31 und danach mit Trimethylchlorsilan.



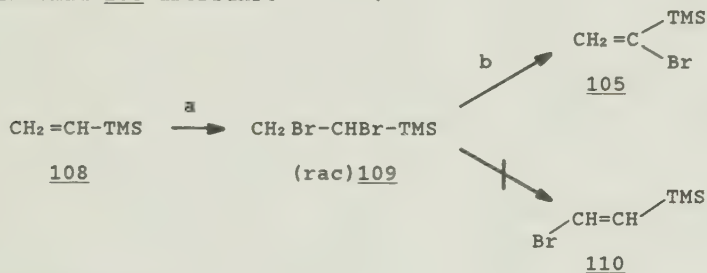
Auch bei dieser Synthese entsteht ausschließlich das 1,4-Addukt. Wegen der großen Siedepunktsdifferenzen zwischen dem Produkt und potentiellen Verunreinigungen gestaltet sich aber die destillative Reinigung von (rac)47 wesentlich einfacher. Es wird als farblose bzw. hellgelbe Flüssigkeit gewonnen, die sich bei der Lagerung (-20°C) allmählich dunkler färbt. Die Ausbeuten entsprechen mit knapp 60% zwar nicht denen, die bei Verwendung von Lithiumpentynylvinylcuprat in der Synthese von (rac)39 erzielt werden, sind jedoch angesichts der einfacheren Durchführung akzeptabel. (rac)39 und (rac)47 sind mit den beiden Ring A-Bausteinen zu mehreren Disecosteroiden kombiniert worden.

4.3. Darstellung von Hilfsstoffen

Zur Synthese der Ring A- und -D-Bausteine werden zahlreiche Hilfsstoffe benötigt, deren Darstellung im folgenden beschrieben wird.

4.3.1 Darstellung von 1-Trimethylsilylvinylbromid 105

105 dient in Form der Grignard-Verbindung zur Synthese des Ring A-Bausteins (rac)46 und des Ring D-Bausteins (rac)47. Zur Darstellung von 105 wird Trimethylsilylethylen 108 zunächst zum (rac) 1,2-Dibromethyltrimethylsilan 109 bromiert und dieses durch Reaktion mit Diethylamin regioselektiv ins 1-Trimethylsilylvinylbromid 105 überführt^(64, 65):



a: Br₂/CH₂Cl₂/-60°C.

b: Et₂NH/RT.

Trimethylsilylethylen 108 wird in Analogie zu Ottolenghi et al.⁽⁶⁴⁾ durch Umsetzung von Trimethylchlorsilan mit Vinylmagnesiumbromid in THF in 92%-iger Ausbeute erhalten. Im Gegensatz zu den Angaben der Autoren hat es wenig Zweck, die nach der Hydrolyse erhaltene organische Phase zu destillieren, um das Produkt anzureichern. Die beste Methode zur Abtrennung des Lösungsmittels (THF) ist hinreichend häufiges Waschen mit Wasser (ca. 25 mal). Nennenswerte Produktverluste treten dabei nicht ein. Als Nebenprodukt entsteht Hexamethyldisiloxan - durch Hydrolyse von nicht umgesetztem TMS-Cl - dessen sorgfältige destillative Abtrennung an dieser Stelle vorteilhaft ist, da es sonst durch die weiteren Stufen geschleppt und von 105 erst durch aufwendige Destillationstechnik abgetrennt werden kann.

Die Bromierung von 108 zum (rac) 1,2-Dibromethyltrimethylsilan 109 erfolgt bei -60°C in Methylenchlorid (87% Ausbeute). Es ist wenig zweckmäßig den Angaben von Sommer et al.⁽⁶⁶⁾ zu folgen, die

unverdünntes 108 direkt mit Brom (unverdünnt) in der Kälte reagieren lassen. Diese Reaktion verläuft heftig, und das entstehende (rac)109 verfestigt den Kolbeninhalt, was zu einer unzureichenden Reaktion und schlechten Ausbeuten führt.

Durch viertägiges Schütteln eines Gemisches von (rac)109 mit 2,5 mol-Äquivalenten Diethylamin bei Raumtemperatur läßt sich 105 in 80%-iger Ausbeute gewinnen. Das Produkt ist praktisch isomerenfrei. Das Regioisomere trans-2-Trimethylsilylvinylbromid 110 ist zwar durch GC/MS-Spektren nachweisbar, seine Konzentration ist aber äußerst gering (ca. 0,5% von 105). Die Angaben von Ottolenghi et al.⁽⁶⁴⁾, die für die Umsetzung von (rac)109 mit Diethylamin bei Raumtemperatur nur eine Reaktionsdauer von fünf Stunden angeben, konnten nicht bestätigt werden. Die Umsetzung hat sich erst nach vier Tagen als vollständig erwiesen. 105 ist auch durch Erhitzen über Nacht mit Triethylamin zugänglich. Die Ausbeuten entsprechen der Reaktion mit Diethylamin.

4.3.2 Darstellung der Kupfer-I-pentinid-tris(dimethylamino)phosphin-Komplexe 100/101

100 und 101 dienen zur Synthese der Ring D-Bausteine (rac)39 und (rac)47. Zur Darstellung dieser Komplexe wird zunächst 1-Pentin 111 benötigt, das mit Kupfer-I-salzen zum Kupfer-I-pentinid 112 reagiert. 1-Pentin 111 läßt sich nicht in Analogie zum 1-Hexin⁽⁶⁷⁾ durch Reaktion von n-Propylbromid mit Natriumacetylid in flüssigem Ammoniak gewinnen, da es wegen seines sehr niedrigen Siedepunktes bei der Aufarbeitung zusammen mit dem Ammoniak (auch bei Zugabe großer Wassermengen) abdampft. Versuche dieser Art scheiterten völlig; 1-Pentin konnte nicht isoliert werden. Eine sehr brauchbare Variante stellt hingegen die Überführung des in

Ammoniak gelöst oder suspendiert Natriumacetylids in ein geeignetes Lösungsmittel (DMSO, DMF) und anschließende Reaktion mit n-Propylbromid dar. 1-Pentin 111 konnte auf diese Weise in 87%-iger Ausbeute isoliert werden. DMSO erweist sich DMF als überlegen, da die Ausbeuten höher und das Produkt sauberer ist. Natriumacetylid ist sowohl durch Einleiten von Acetylen in eine blaue Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak, als auch durch Reaktion von Acetylen mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak hergestellt worden⁽⁶⁸⁾. Die erste Methode ist wegen des leichteren Erkennens des Reaktionsendes (Verschwinden der blauen Farbe) einfacher. Beide Methoden benötigen etwa die gleiche Zeit.

Zur Darstellung von Kupfer-I-pentinid 112 wird nach Castro et al.⁽⁶⁹⁾ ein wässriger Kupfer-II-tetrammin-Komplex mit Hydroxylaminhydrochlorid zum Kupfer-I-salz reduziert:



Aus der nahezu farblosen Lösung fällt bei Zugabe von ethanolischem 1-Pentin 111 ein gelber Niederschlag von Kupfer-I-pentinid 112 aus. Nach Waschen und Trocknen erhält man in 82%-iger Ausbeute 112 als feines, gelbes Pulver, das beim Anzünden mit stark rußender Flamme abbrennt, aber nicht brisant ist. Die von den Autoren⁽⁶⁹⁾ angegebene Hydroxylaminhydrochlorid-Menge hat sich als zu groß erwiesen und ist auf die Hälfte reduziert worden. Die Ausbeute an 112 ist so von zunächst ca. 40% auf über 80% gestiegen.

Tris-(Dimethylamino)phosphin 113 wird nach einer Vorschrift von Mark⁽⁷⁰⁾ durch Reaktion von 6 mol-Äquivalenten Dimethylamin (wasserfrei) mit PCl_3 in Ether oder Isohexan in 80%-iger Ausbeute erhalten. Es enthält immer (ca.5%) Lösungsmittel und als Oxydationsprodukt etwas Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Darstellung der Kupfer-I-pentinid-Komplexe 100 und 101⁽⁵⁹⁾ erfolgt durch Umsetzung von 112 mit 2- bzw. 1.5 mol-Äquivalenten tris-(Dimethylamino)phosphin in Ether. Man beobachtet eine rasche Auflösung des Kupfer-I-pentinids 112. Es entstehen jedoch im Gegensatz zu den Angaben von Corey u. Beames⁽⁵⁹⁾ keine klaren Lösungen, sondern, vermutlich infolge anorganischer Verunreinigungen, schmutzigbraune Suspensionen, die durch Zentrifugation geklärt werden. Die klaren Zentrifugate liefern nach Eindampfen 97% 100 als gelbes Öl bzw. 98% 101 als Öl mit gelbem Feststoff. Die Komplexe werden direkt zur Darstellung von (rac)39 bzw. (rac)47 eingesetzt. Sowohl 100, als auch 101 stellen wahrscheinlich keine echten 1:2 bzw. 1:1,5-Addukte von 112 und 113 dar, da zur vollständigen Auflösung des Pentinids 112 nur etwas mehr als ein mol-Äquivalent tris-(Dimethylamino)phosphin 113 (da stets verunreinigt) notwendig ist. Dieser vermutlich "echte" 1:1-Komplex (gelber Feststoff, Fp: 68-70°C) ist jedoch, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, untauglich zur Synthese von (rac)39, da er bei tiefen Temperaturen nur unvollständig in Lösung bleibt.

4.3.3 Darstellung von Vinylolithium

Vinylolithium 43 wird für die Herstellung des Ring A-Bausteins (rac)38 und insbesondere für den Ring D-Baustein (rac)39 benötigt. Seine direkte Synthese ist zwar durch Reaktion einer Lithium-Natrium-Legierung (1-2% Na) mit Vinylchlorid möglich⁽⁷¹⁾, eine reproduzierbare Ausbeute hängt aber von vielen Parametern ab⁽⁷²⁾, so daß die Durchführung der Reaktion sehr aufwendig ist. Im Rahmen dieser Arbeit vorgenommene direkte Syntheseveruche lieferten keine oder nur minimale Ausbeuten an Vinylolithium. Insbesondere die Herstellung hinreichend feiner Lithiumsuspensionen (40-80µ) bereitet wegen des hohen Schmelzpunktes und der

Aggressivität von geschmolzenem Lithium gegenüber Glas (es wird innerhalb von Sekunden zerstört) enorme Schwierigkeiten, so daß die Verwendung von Edelstahlkolben vorgeschrieben wird⁽³⁶⁾. Ferner entsteht als Nebenprodukt bei der direkten Synthese durch Disproportionierung stets Lithiumacetylid⁽⁷²⁾. Wegen dieser Schwierigkeiten ist daher der indirekte Weg über die Um-metallierung⁽⁷³⁾ von Tetravinylzinn 114⁽⁷⁴⁾ mit Phenyllithium⁽⁷⁵⁾ beschrieben worden:



Durch Grignard-Wurtz-Reaktion wird zunächst aus Zinntetrachlorid und Vinylmagnesiumbromid in 87%-iger Ausbeute Tetravinylzinn 114 als farblose Flüssigkeit mit starkem Eigengeruch gewonnen. Dieses reagiert bei Zugabe zu einer etherischen Phenyllithiumlösung in einer schwach exothermen Reaktion praktisch quantitativ zu Vinyl-lithium. Das in Ether schwer lösliche Tetraphenylzinn fällt aus. Nach Abtrennung des letzteren erhält man in 94%-iger Ausbeute⁽⁷⁶⁾ eine etherische Vinyl-lithiumlösung, die ohne merklichen Aktivitätsverlust lange bei -20°C gelagert werden kann⁽⁷⁷⁾, jedoch durch Nebenprodukte aus der Phenyllithiumdarstellung (insbeson-dere Biphenyl) verunreinigt ist.

in beiden Reaktionen bei -70°C deutlich mehr polymere Substanzen als bei -10°C . Zudem entstehen bei beiden Reaktionen und beiden Temperaturen neben den erwarteten Produkten (rac)115 und (rac)116 weitere Nebenprodukte, wobei deren Anteil im Rohprodukt bei -70°C gegenüber -10°C drastisch zunimmt. Bei diesen Nebenprodukten handelt es sich um die diastereomeren (rac) 3-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(2-oxo)cyclopentylpropene 117a/b bzw. um die diastereomeren (rac) 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(2-oxo)cyclopentylpropene 118a/b. Daneben scheinen in der zweiten Reaktion auch noch geringe Mengen des cis/trans-Isomeren (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-3-(2-oxo)cyclopentyl-(E)-propen 119 zu entstehen. Im ersten Fall - (rac)38 + 92 - können die Strukturen der Haupt- und Nebenprodukte durch ^{13}C -NMR- und MS-Spektren bestätigt werden. In der zweiten Reaktion ist nur die Aufnahme eines ^{13}C -Spektrums vom Hauptprodukt gelungen. Die Analyse der Nebenprodukte basiert auf GC/MS-Spektren, die wegen der Analogie beider Reaktionen aber wohl hinreichend beweiskräftig sind.

Als Grund für diese unerwartete Reaktionsweise des 1-Trimethylsilyloxy-cyclopentens 92 mit den Ring A-Bausteinen kann wohl die im Vergleich zu den später benutzten Ring D-Bausteinen geringere Nucleophilie und geringere sterische Hinderung des hier verwendeten Silylenolethers 92 angenommen werden. Dem aus dem Ring A-Baustein (rac)38 primär gebildetem Carbeniumion 120 stehen so mehrere Reaktionsmöglichkeiten zur Verfügung. Es kann zum Carbeniumion 121 umlagern, das seinerseits mit 92 zum gewünschten Produkt (rac)115 abreagiert. Andererseits können 120/121 aber auch bei relativ geringer Nucleophilie des Silylenolethers unter Bildung von Polymeren reagieren, wie dies offensichtlich bei tiefen Temperaturen bevorzugt geschieht. Wegen der geringen

sterischen Beanspruchung kann das sekundäre Carbeniumion 120 aber auch ohne vorherige Umlagerung zum primären Ion 121 direkt mit 92 unter Bildung von (rac)117a/b reagieren. Da bei tiefen Temperaturen die Umlagerung von 120 in 121 langsamer verläuft, führt diese Konkurrenzreaktion zu einer relativen Vermehrung der Nebenprodukte. Analog verhalten sich die aus dem Ring A-Baustein (rac)46 entstehenden Carbeniumionen 122 und 123, wobei in diesem Fall offenbar neben 123 auch noch sein E-Isomeres 124 auftreten kann. Sämtliche Reaktionen sind in Abbildung 15 aufgeführt.

Die prozentuale Zusammensetzung der erhaltenen Reaktionsgemische ist aus Tabelle 5 ersichtlich. Eine Trennung der Einzelkomponenten ist nicht durchgeführt worden, wäre aber prinzipiell chromatographisch (MPLC) möglich.

Tab.5: Reaktion der Ring A-Bausteine mit 1-Trimethylsilyloxy-cyclopenten 92

Ring A-Baustein	Temperatur	Produktzusammensetzung ^{a)}			Gesamt- aus- beute
(rac) <u>38</u>	-10° C	(rac) <u>115</u> 80%	(rac) <u>117a/b</u> je 10%		51%
	-70° C	(rac) <u>115</u> 40%	(rac) <u>117a/b</u> je 30%		22%
(rac) <u>46</u>	-10° C	(rac) <u>116</u> 60%	(rac) <u>118a/b^{b)}</u> 5, bzw. 28% ^{c)}	(rac) <u>119^{b)}</u> 7%	40%
	-70° C	(rac) <u>116</u> 22%	(rac) <u>118a/b^{b)}</u> 31, bzw. 42% ^{c)}	(rac) <u>119^{b)}</u> 5%	4%

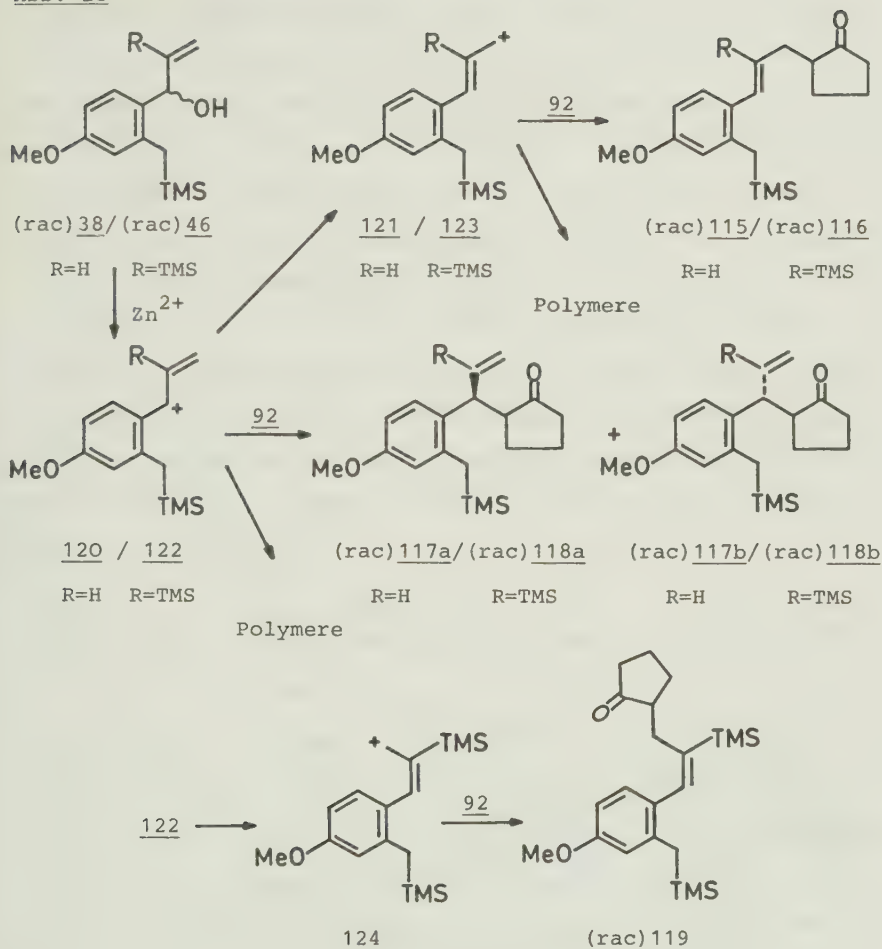
Anmerkungen:

a) HPLC-chromatographisch bestimmt (Peakflächenintegrale).

b) Analyse der Nebenprodukte beruht auf GC/MS-Spektren.

c) Die Zuordnung der in unterschiedlichen Mengen entstehenden Substanzen zu einer bestimmten Strukturformel (rac)118a bzw. (rac)118b ist nicht möglich.

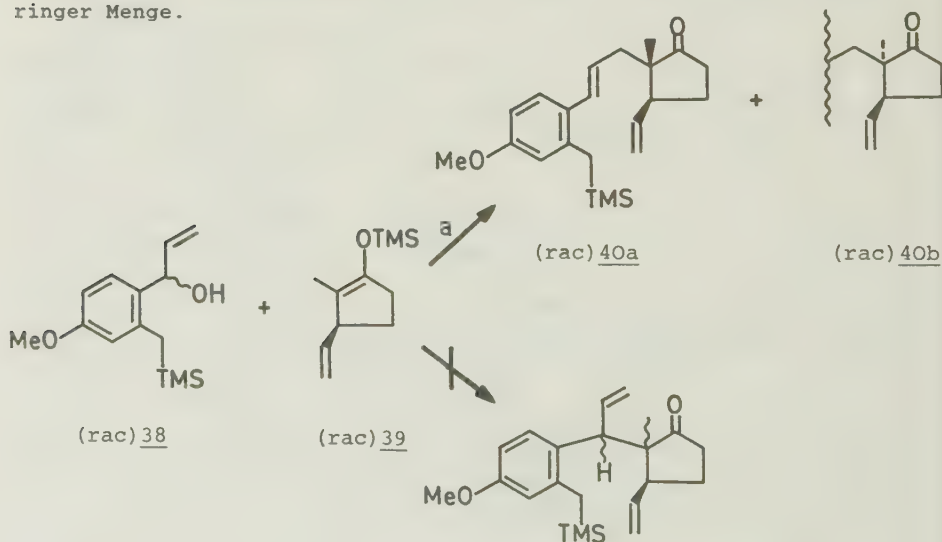
Abb. 15



4.4.2 Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(E)-propen 40a und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(R)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(E)-propen 40b

Die Synthese der beiden diastereomeren Disecosteroide (rac)40a/b wird entsprechend den Angaben von Magnus et al.⁽²⁵⁾ durch Reaktion

Äquimolarer Mengen der Ring A- und -D-Bausteine (rac)38 und (rac)39 mit 1,1 mol-Äquivalenten Zinkbromid in Methylenchlorid bei -70°C und anschließender Erwärmung auf Raumtemperatur durchgeführt. Eine äußerlich erkennbare Reaktion tritt zwischen -40 und -30°C unter Schwarzfärbung des Kolbeninhalts ein. Nach Aufarbeitung isoliert man in 97%-iger Ausbeute ein gelbes Öl, das sowohl HPLC-chromatographisch als auch NMR-spektroskopisch bereits nahezu frei von Verunreinigungen ist. Trotz der tiefen Temperaturen wird keine oder eine allenfalls minimale Bildung von Nebenprodukten beobachtet, die den im Abschnitt 4.4.1 beschriebenen analog wären. Polymere Substanzen entstehen ebenfalls in nur geringer Menge.



a: ZnBr₂ /CH₂Cl₂ /-70°C -> RT.

Das Diastereomerenverhältnis zwischen (rac)40a und (rac)40b beträgt jedoch nicht wie von Magnus et al.⁽²⁰⁾ angegeben 4:1, sondern lediglich 2,5:1. Dieses Verhältnis ließ sich in mehreren Versuchen reproduzieren, nennenswerte Abweichungen traten nicht ein. Durch präparative Mitteldruckchromatographie (MPLC) gelang

bei einer Substanzprobe die teilweise Trennung der Diastereomeren. 65% des eingesetzten Rohprodukts konnten als Gesamtausbeute - (rac)40a + (rac)40b - wieder isoliert werden. Hiervon waren 50% reines (rac)40a , 42% ein Gemisch beider Diastereomeren und 8% reines (rac)40b.

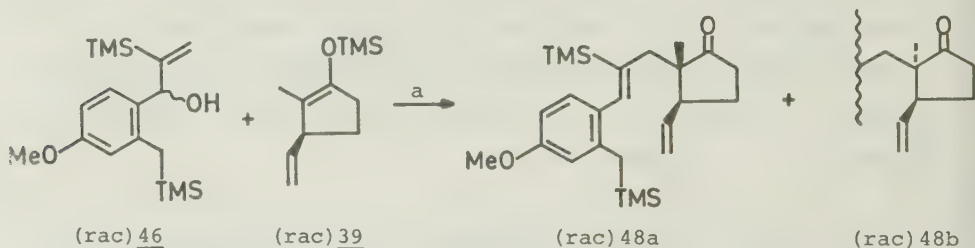
Der potentielle Nutzen dieser Steroidsynthese steht und fällt natürlich mit der Stereoselektivität, mit der nach dem ersten die weiteren Chiralitätszentren eingeführt werden können. Wegen des schlechten Diastereomerenverhältnisses, der aufwendigen Trennung und den dabei auftretenden erheblichen Substanzverlusten, ist diese Synthese bislang praktisch nutzlos gewesen. Alle Anstrengungen sind deshalb zunächst darauf verwandt worden, sie diastereoselektiv zu gestalten.

4.4.2.1 Einfluß anderer Lewissäuren auf die Reaktion von (rac)38 und (rac)39

Neben wasserfreiem Zinkbromid sind auch Titan-tetrachlorid und Titan-chloridtriisopropylat als Lewissäuren bei der Reaktion von (rac)38 mit (rac)39 unter den zuvor beschriebenen Bedingungen getestet worden. Während mit Titan-tetrachlorid eine sofortige Reaktion unter Schwarzfärbung bei -70°C eintritt, reagiert Titan-chloridtriisopropylat deutlich moderater und ohne stärkere Verfärbung des Reaktionsgemisches. Beide Lewissäuren liefern jedoch bei praktisch unverändertem Diastereomerenverhältnis von (rac)40a/b (2:1) wesentlich mehr Nebenprodukte inklusive polymerer Substanzen. Nach diesen vorläufigen Erkenntnissen ist Zinkbromid somit die optimale Lewissäure bei dieser Reaktion, da nur sehr geringe Mengen an unerwünschten Verunreinigungen entstehen.

4.5 Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(Z)-propen 48a und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-3-(1(R)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(Z)-propen 48b

Entsprechend der Synthese der Disecosteroide (rac)40a/b werden (rac)48a/b durch Reaktion der Ring A- und -D-Bausteine (rac)46 und (rac)39 mit Zinkbromid bei -70°C und anschließendem Erwärmen auf Raumtemperatur erhalten:



a: $\text{ZnBr}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/-70^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

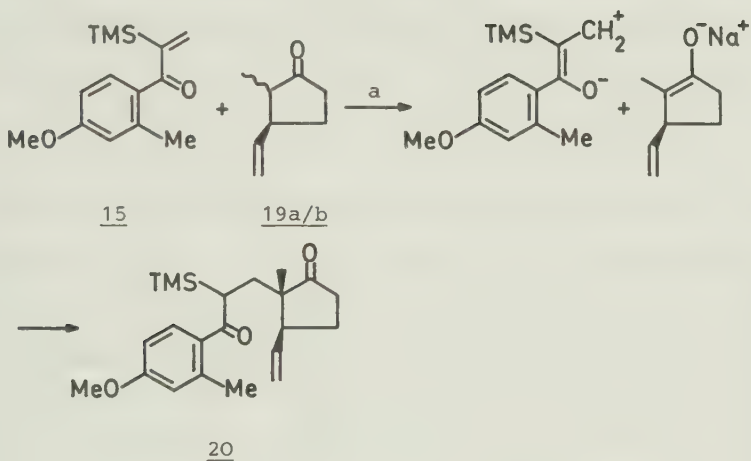
Das Rohprodukt (95% Ausbeute) enthält die beiden Diastereomeren in praktisch dem gleichen Verhältnis wie es bei den unsubstituierten Verbindungen der Fall ist, ist aber etwas stärker durch Nebenprodukte verunreinigt. MPLC-chromatographisch gelingt hier jedoch die vollständige Trennung der Isomeren. 500mg des Rohprodukts können in 240mg (48%) (rac)48a und in 118mg (24%) (rac)48b getrennt werden.

Das erhoffte Ziel, die diastereoselektive Synthese von (rac)48a in Analogie zu den Arbeiten von Quinkert et al.^(18,19), konnte hingegen nicht erreicht werden. Während nach Quinkert (s. Abschnitt 2.2) die Michael-Reaktion zwischen 15 und 19 das diastereomerenreine Disecosteroid 20 liefert, ist in der hier durchgeführten, vom Mechanismus sehr ähnlichen Reaktion, keine zusätzliche diastereoselektive Wirkung der vinylischen Trimethylsilyl-

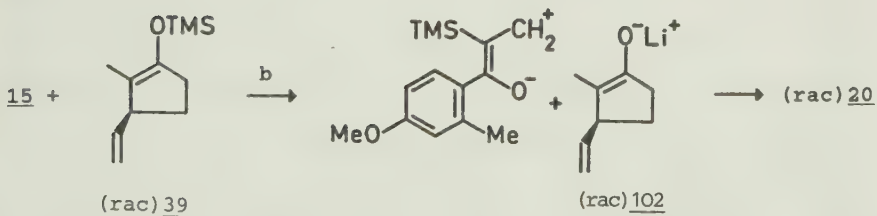
gruppe gegenüber der unsubstituierten Verbindung beobachtet worden.

Abb.16

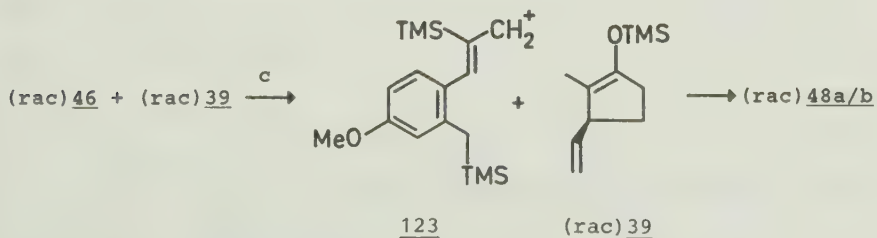
Quinkert et al.^(18,19):



bzw.



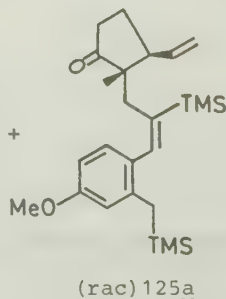
diese Arbeit:



a: t-BuONa/t-BuOH/Et₂O/RT. b: MeLi/Et₂O/-70°C.
c: ZnBr₂/CH₂Cl₂/ -70°C -> RT.

Die Wirkungslosigkeit der vinylischen Trimethylsilylgruppe im Ring A-Baustein (rac)46 - Diastereomerenverhältnis der unsubstituierten Disecosteroide (rac)40a/b = 72:28%, die der substituierten Verbindungen (rac)48a/b = 68:32% (beide Verhältnisse unterliegen natürlich einer geringen Schwankungsbreite) - ist umso erstaunlicher angesichts der Tatsache, daß die sehr ähnliche Reaktion bei Quinkert⁽¹⁸⁾ weniger als 1% des "falschen" Isomeren liefert, während bei Abwesenheit der Trimethylsilylgruppe auch dort ein Diastereomereengemisch im Verhältnis 75:25% entsteht⁽⁷⁹⁾. Die Gründe hierfür liegen zum einen in der unterschiedlichen Natur der Carbeniumionen. Das von Quinkert et al. verwendete Carbeniumion ist relativ elektronenreich (verglichen mit dem hier entstehenden Ion 123) und gewährleistet daher eine bessere kinetische Kontrolle mit einhergehender hoher Stereoselektivität der Reaktion. 123 reagiert hingegen offensichtlich rasch und weniger selektiv mit dem Enolether. Zum anderen kann das unterschiedliche Reaktionsmilieu, dort basisch, hier sauer, ebenfalls die Reaktion stark beeinflussen. Beide Faktoren führen wohl zu dem hier beobachteten unerwarteten Ausbleiben einer zusätzlichen dirigierenden Wirkung der vinylischen Trimethylsilylgruppe.

Da erwartet wurde, daß die Verknüpfung der Ring A- und -D-Bausteine (rac)46 und (rac)39 mit hoher Diastereoselektivität erfolgt, ist das beobachtete Nebenprodukt zunächst für das cis/trans-Isomere von (rac)48a ((rac)125a) gehalten worden. Dieses wäre für die weiteren Schritte ebenfalls brauchbar gewesen.



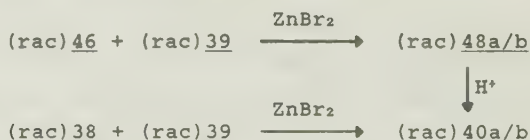
Die beiden potentiellen Nebenprodukte (rac)48b und (rac)125a lassen sich NMR-spektroskopisch nur durch Vergleich mit (nicht vorhandenem) authentischem Material sicher unterscheiden. Die vinylische Trimethylsilylgruppe mußte daher bei den erhaltenen Reaktionsprodukten zunächst selektiv abgespalten werden, um einen chromatographischen und spektroskopischen Vergleich mit (rac)40a/b aus der Reaktion von (rac)38 mit (rac)39 zu ermöglichen.

4.4.3.1 (rac)40a/b durch partielle Desilylierung von (rac)48a/b

Während Vinylsilane im allgemeinen sehr beständig gegen eine säurekatalysierte Desilylierung (Protodesilylierung) sind, lassen sich phenylsubstituierte Vinylsilane unter relativ milden Bedingungen hydrolysieren⁽⁹⁰⁾. Dieser Effekt wird durch die Stabilität des primär gebildeten (substituierten) Benzylkations hervorgerufen⁽⁹¹⁾. Da (rac)48a/b neben der vinylischen auch noch die benzyllische Trimethylsilylgruppe besitzt, schien die selektive Abspaltung der vinylischen Gruppe zunächst fraglich zu sein. Die Befürchtungen erwiesen sich aber als unbegründet. Die benzyllische Trimethylsilylgruppe in (rac)48a/b ist weit weniger hydrolyseempfindlich als die vinylische, so daß eine vollständige und exklusive Abspaltung der letzteren durch vier- bis fünftägiges Erhitzen des Diastereomergemisches in einem Zweiphasensystem von Ether und p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat erzielt werden kann. Unter diesen Bedingungen tritt keine erkennbare Abspaltung der benzyllischen Trimethylsilylgruppe ein. Zudem wird keine nennenswerte Bildung weiterer Verunreinigungen beobachtet. Das verwendete Zweiphasensystem liefert deutlich bessere Ergebnisse als die folgenden, zunächst getesteten homogenen Systeme, die alle zu vermehrter Nebenproduktbildung führen.

- a) Essigsäure/ Ether/ 25%-ige H_2SO_4 / Rückfluß (Volumenverhältnis 2:2:1; 5 mol-Äquivalente H_2SO_4 bezogen auf (rac)48a/b).
- b) Essigsäure/Ether/Wasser (Volumenverhältnis 4:2:1) / p-Toluolsulfonsäure x H_2O (5 mol-Äquiv.)/ Rückfluß.
- c) Essigsäure/ p-Toluolsulfonsäure x H_2O (5 mol-Äquiv.)/ Rückfl.
- Reine Essig- oder Ameisensäure führt auch bei Rückfluß zu keiner Hydrolyse der Trimethylsilylgruppe.

Das nach partieller Desilylierung gebildete Gemisch erweist sich HPLC-chromatographisch und NMR-spektroskopisch als völlig identisch mit dem durch Reaktion von (rac)38 und (rac)39 erhaltenen Diastereomergemisch (rac)40a/b. Da sowohl Konstitution als auch Konfiguration (s. Abschnitt 4.4.4) der beiden letzten Substanzen spektroskopisch abgesichert sind, läßt sich die Bildung des cis/trans-Isomeren (rac)125a mit Sicherheit ausschließen. Die Konfiguration der angularen Methylgruppe ist daher der allein bestimmende Strukturparameter.

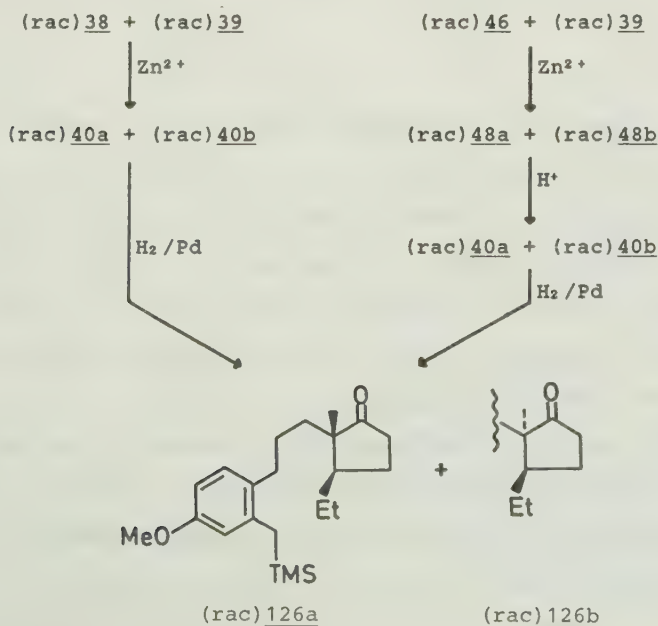


Ferner konnte durch diese Experimente belegt werden, daß (rac)40a/b entgegen den Angaben von Magnus et al.⁽²⁵⁾ unempfindlich gegenüber Säuren ist und nicht zur Polymerisation neigt.

4.4.3.2 Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-ethyl)cyclopentylpropan 126a und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(R)-methyl-2-oxo-5(R)-ethyl)cyclopentylpropan 126b

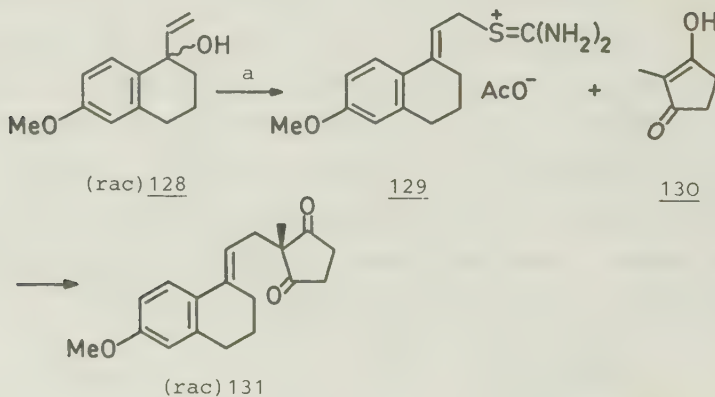
Eine zusätzliche Bestätigung des im vorigen Abschnitts aufgezeigten Sachverhaltes liefert die katalytische Hydrierung der durch

Reaktion von (rac)38/(rac)39 bzw. (rac)46/(rac)39 (mit anschließender partieller Desilylierung) erhaltenen Substanzgemische. Als Katalysator dient Palladium (schwarz). Die aufgenommenen Wassermengen entsprechen den berechneten Werten. Das durch Reaktion von (rac)38 und (rac)39 entstehende Diastereomerengemisch (rac)40a/b liefert wie erwartet nach Hydrierung die gesättigten Verbindungen (rac)126a/b im gleichen Verhältnis. Entstände bei der Reaktion von (rac)46 mit (rac)39 ein Gemisch der cis/trans-Isomeren (rac)48a und (rac)125a, so würde nach partieller Desilylierung und Hydrierung nur eine Substanz, d.h. (rac)126a entstehen. Das Experiment liefert aber auch hier zwei Substanzen, deren Verhältnis mit denen des Edukts völlig übereinstimmt. Durch NMR-spektroskopischen und HPLC-chromatographischen Vergleich der auf beiden Wegen gebildeten Produkte, konnte ihre Identität bewiesen werden. Beide Reaktionswege liefern die Diastereomeren (rac)126a/b im praktisch gleichen Verhältnis (70:30%).



4.4.3.3 Versuchte Darstellung von (rac)48a/b durch Reaktion von (Z/E) 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-allylisoithiuroniumacetat 127a/b mit (rac)39

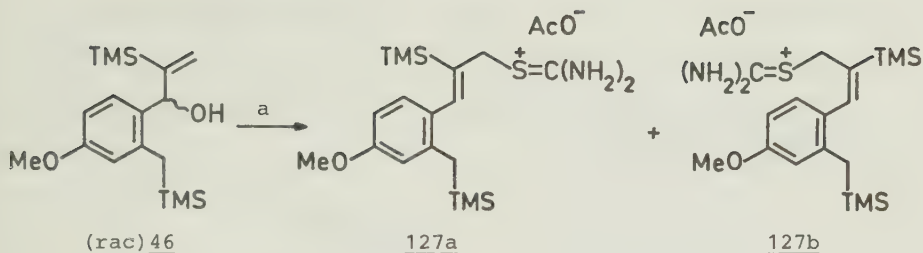
In einer Variante der Torgov-Synthese des Östrons⁽⁸²⁾ stellten Kuo, Taub und Wendler⁽⁸³⁾ das Secosteroid (rac)131 durch Überführung des A/B-Bausteins (rac)128 in sein Isoithiuroniumacetat 129 und nachfolgender Reaktion unter sehr milden Bedingungen (wässriges EtOH/RT) mit dem Ring D-Baustein 130 in 90%-iger Ausbeute her:



a: S=C(NH₂)₂/AcOH.

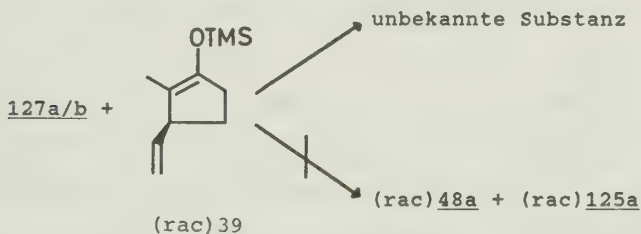
Da die Ring A- und -D-Bausteine (rac)46 bzw. (rac)39 in den entscheidenden funktionellen Gruppen den Substanzen (rac)128 und 130 entsprechen oder zumindest ähnlich sind, schien eine analoge Bildung der Disecosteroide (rac)48a/b möglich zu sein. Zudem wäre zu hoffen, daß sich das Diastereomerenverhältnis zugunsten des gewünschten Isomeren (rac)48a verändert. Beide Erwartungen sind jedoch nicht erfüllt worden.

(rac)46 reagiert mit Thioharnstoff in Gegenwart von Essigsäure (als Reagenz und Lösungsmittel) glatt und in 90%-iger Ausbeute unter Bildung der cis/trans-isomeren Isoithiuroniumacetate 127a/b (Isomerenverhältnis 1:4).



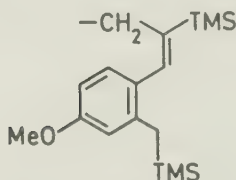
a: $\text{S}=\text{C}(\text{NH}_2)_2 / \text{AcOH} / \text{RT}$.

Die isomeren Isothiuroniumacetate 127a/b reagieren ihrerseits reproduzierbar mit (rac) 39 in THF unter Bildung eines farblosen Öls, das NMR-spektroskopisch aus zwei Substanzen im Verhältnis 10:1 besteht. Bei dem erhaltenen Produkt handelt es sich jedoch nicht um die gewünschten Disecosteroide (rac) 48a und (rac) 125a (s. Abschnitt 4.4.3) oder ihre jeweiligen Diastereomeren, sondern um eine bislang unbekannte Substanz.

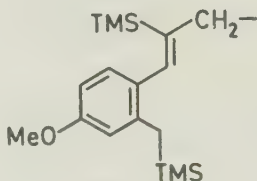


Aufgrund der NMR-Spektren (s. Abschnitt 7.5.13) besteht das unbekannte Reaktionsprodukt aus einem gegenüber (rac) 48a/b unverändertem Ring A. Der Ring D unterscheidet sich jedoch von den Disecosteroiden (rac) 48a/b, da der bislang quartäre, aliphatische Kohlenstoff mit der angularen Methylgruppe in einen tertiären überführt worden ist. Als Beweis hierfür dient das Auftreten eines neuen Signals (49 ppm) im ^{13}C -DEPT-Spektrum sowie die Aufspaltung des ^1H -Signals der Methylgruppe in ein Dublett (0,85 ppm, $J = 7,7\text{ Hz}$). Die Massenspektren liefern als höchste detektierbare

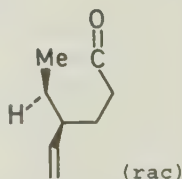
Masse $m/e = 462$. Ob es sich dabei um das Molekölion handelt, ist nicht festgestellt worden. Sicher nachweisbar aus den Fragmentionen ist aber der Ring A-Baustein. Das Produkt besitzt daher folgende Strukturelemente:



E-Isomer



Z-Isomer



Ring D-Baustein

Ring A-Baustein

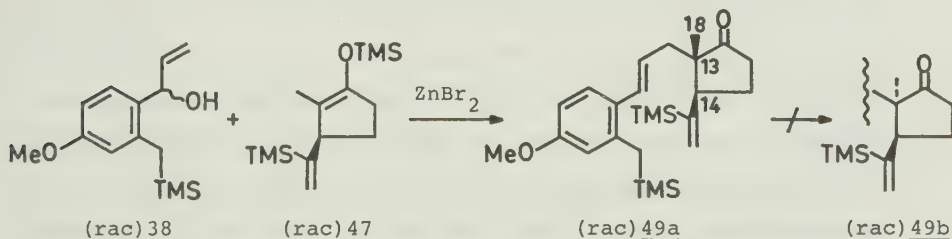
Da aus dem Gemisch der Z/E-isomeren Isothiuroniumacetate 127a/b nach Reaktion mit (rac)39 NMR-spektroskopisch lediglich ein Gemisch zweier Substanzen entsteht (Verhältnis 10:1; beim Nebenprodukt handelt es sich wahrscheinlich um das Z-Isomer), läßt sich folgern, daß die Einführung des zweiten Chiralitätszentrums weitgehend stereoselektiv erfolgt. Diese Beobachtung unterstützt die für den (unvollständigen) Ring D-Baustein (s.o.) angegebene Konfiguration. Eine direkte Verknüpfung beider Bausteine über Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ist nicht möglich. Als Bindeglieder sind daher Heteroatome wahrscheinlich, wobei zumindest ein dreibindiges, d.h. Stickstoff, angenommen werden muß.

Eine endgültige Strukturanalyse des erhaltenen Reaktionsprodukts ist voraussichtlich erst nach chromatographischer Reindarstellung der Haupt- und Nebenkomponten möglich. Zusammenfassend bleibt aber festzustellen, daß die angestrebte Synthese von (rac)48a bzw. (rac)125a nicht durch Reaktion von 127a/b mit (rac)39 durchführbar ist. Aus diesem Grunde ist diese Reaktion nicht weiterverfolgt worden. Ebenso sind keine weitergehenden Struktur-

analysen durchgeführt worden.

4.4.4 Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenyl)-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentyl-(E)-propen 49a

Wie im Abschnitt 4.4.3 geschildert, führte die Einführung der vinylischen Trimethylsilylgruppe in den Ring A-Baustein nicht zu der erhofften diastereoselektiven Wirkung. Da aber nach wie vor von der potentiellen Wirksamkeit dieser sperrigen Gruppe ausgegangen werden konnte, wurde diese schließlich in den Ring D-Baustein möglichst nahe zum prochiralen Zentrum eingebaut. Als Reagenz hierzu diente zweckmäßigerweise 1-Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid (s. Abschnitt 4.2.3). Der so gewonnene Ring D-Baustein (rac)47 wird mit (rac)38 unter den bereits beschriebenen Bedingungen ($\text{ZnBr}_2 / \text{CH}_2\text{Cl}_2 / -70^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) umgesetzt.



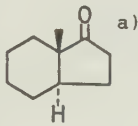
Das Ergebnis ist verblüffend. Neben der erwarteten hohen chemischen Ausbeute (Rohprodukt: 98%) erweist sich das Rohprodukt als praktisch diastereomerenrein. Geht man einmal davon aus, daß die ^1H -NMR-spektroskopisch und HPLC-chromatographisch beobachtbaren Verunreinigungen vom anderen Diastereomeren (rac)49b stammen, so beträgt dessen Konzentration im Rohprodukt höchstens 2% von der des Hauptisomeren (rac)49a. Die Nebenprodukte sind spek-

troskopisch nicht weiter charakterisiert worden, da die hierzu notwendige chromatographische Anreicherung und anschließende Isolation wegen des hohen Aufwandes nicht durchgeführt worden ist. Eine Bildung des "falschen" Diastereomeren (rac)49b ist deshalb a priori nicht ausgeschlossen.

Reinigt man das Rohprodukt MPLC-chromatographisch, so erhält man in 88%-iger Ausbeute (rac)49a als farbloses Öl, das sowohl HPLC-chromatographisch, als auch NMR-spektroskopisch nur minimale Spuren an Verunreinigungen enthält. Die Konfiguration an den Kohlenstoffen 13 und 14 (Steroidnomenklatur), d.h. die trans-Anordnung von H-14 und der angularen Methylgruppe in (rac)49a, kann zwar nicht direkt spektroskopisch durch Kern-Overhauser Experimente (NOE) nachgewiesen werden, ein indirekter Beweis der angegebenen Struktur gelingt jedoch sehr gut durch Korrelation mit den chemischen Verschiebungen von angularen Methylgruppen in Verbindungen mit analoger Konfiguration.

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist, korreliert die chemische Verschiebung der angularen Methylgruppe in (rac)49a sehr gut mit denen der trans-Isomeren entsprechender analoger Verbindungen, während zu den cis-Isomeren doch deutliche Differenzen auftreten. Die angegebene Konfiguration von (rac)49a dürfte hierdurch hinreichend bewiesen sein. Eines der Ziele dieser Arbeit, die diastereoselektive Synthese des Steroidvorläufers, konnte somit befriedigend gelöst werden.

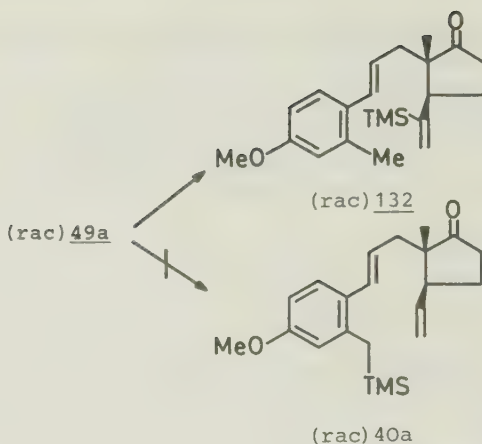
Tab.6: Chemische Verschiebung von Protonen angularer Methylgruppen

Substanz	chem. Verschiebung(ppm)		Ref.
	trans-Isomer	cis-Isomer	
	0,88	1,03	84
(rac) <u>21a/b</u>	0,91	1,06	18
(rac) <u>20</u>	0,87	-	18
(rac) <u>40a/b</u>	0,900	1,063	-
(rac) <u>48a/b</u>	0,902	1,093	-
(rac) <u>49a</u>	0,915	-	-

Anmerkungen: a) nur das trans-Isomer ist abgebildet.

4.4.5 Versuche zur partiellen Desilylierung von (rac)49a zu (rac)40a

Ziel dieser Versuche ist die selektive Abspaltung der vinylischen Trimethylsilylgruppe in (rac)49a gewesen, um eine direkte Konfigurationsanalyse durch chromatographischen und NMR-spektroskopischen Vergleich mit den Diastereomeren (rac)40a und (rac)40b zu erhalten. Dieses Ziel ist nicht erreicht worden. Der Grund für das Mißlingen dieser Reaktion ist, neben der bereits erwähnten (Abschnitt 4.4.3.1) Inertheit der Vinylsilane gegenüber einer hydrolytischen Desilylierung, die Konkurrenzreaktion der benzyllischen Trimethylsilylgruppe. Sie erweist sich als reaktionsfähiger, so daß, wie sich im nachhinein herausstellte (Abschnitt 4.4.7 und 4.4.10), zwar ihre selektive Abspaltung gelingt, der hier angestrebte umgekehrte Weg aber nicht möglich ist.



Folgende Darstellungsversuche von (rac)-40a durch partielle Desilylierung von (rac)-49a sind unternommen worden:

a) Reaktion von (rac)-49a mit Säuren und Jod

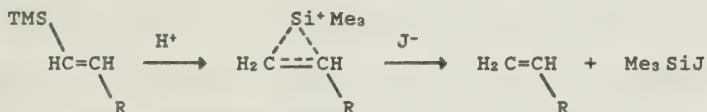
Verwendet worden sind die aufgeführten homogenen und heterogenen Systeme:

- p-Toluolsulfonsäure x H₂O / 90%-iges MeOH
- p-Toluolsulfonsäure x H₂O / Ether
- 25%-ige H₂SO₄ / Ether
- 50%-ige H₂SO₄ / Ether.

Alle Reaktionen sind unter Rückfluß (15h) erfolgt, mit jeweils drei mol-Äquivalenten Säure bezogen auf (rac)-49a. In allen Fällen wird keine nennenswerte Reaktion beobachtet. Nur bei der 50%-igen Schwefelsäure tritt eine verstärkte Bildung von Nebenprodukten auf. Eine HPLC-chromatographisch erkennbare Bildung von (rac)-40a (durch Vergleich mit authentischer Substanz) läßt sich aber auch dort nicht beobachten.

In einer Veröffentlichung von Utimoto, Kitai und Nozaki⁽⁸⁵⁾ beschreiben die Autoren die Desilylierung von Vinylsilanen mit katalytischen Mengen konstant siedender (57%-iger) Jodwasser-

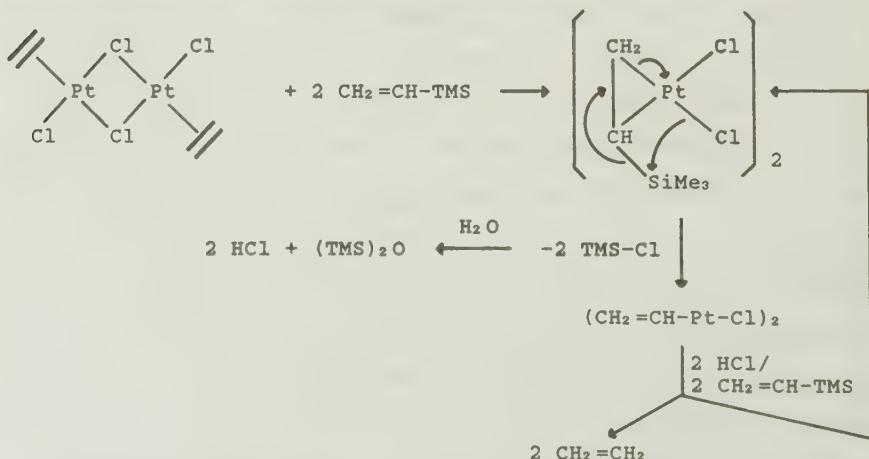
stoffsäure in Benzol unter Konfigurationserhalt. Nach Angaben der Autoren liegt folgender Mechanismus vor: Zunächst erfolgt Protonierung des Olefins unter Bildung eines silylverbrückten Carbokations. Das Jodid greift anschließend das Silicium unter Bildung des Olefins und Trimethylsilyljodid an, das seinerseits mit Wasser sofort unter Neubildung von HJ reagiert.



In der Tat erfolgt auch eine Reaktion von (rac)49a mit Jodwasserstoffsäure (0,5 mol-Äquivalente) in Benzol bei Raumtemperatur. Es bildet sich jedoch kein einheitliches Produkt, sondern man erhält HPLC-chromatographisch neben unumgesetztem Edukt ein Gemisch aus mindestens sieben weiteren Substanzen, die alle in ähnlicher Konzentration entstehen. Das Gemisch ist daher nicht näher analysiert, noch die Reaktion mit Jodwasserstoffsäure weiter verfolgt worden. Verwunderlich ist dieses Ergebnis aber nicht, verwenden doch Utimoto et al. alkylsubstituierte d.h. praktisch inerte Vinylsilane, während die vorhandenen funktionellen Gruppen in (rac)49a leicht mit HJ (z.B. unter Etherspaltung) reagieren können. Die auf dem gleichen Mechanismus basierende Desilylierung von Vinylsilanen mit Jod (0,1 mol-Äquivalente) in wässrigem Benzol unter Rückfluß⁽⁸⁵⁾, führt hingegen bei (rac)49a zu keiner erkennbaren Reaktion. Auch nach Säurezugabe (0,5 mol-Äquiv. J₂ / 3 mol-Äquiv. 25%-ige H₂SO₄ / Dioxan / Rückfluß) erfolgt keine Reaktion. In beiden Fällen wird im wesentlichen wieder unverändertes Edukt isoliert.

b) Reaktion von (rac)49a mit Platinkomplexen

Haschke und Fitch⁽⁸⁶⁾, und insbesondere Mansuy et al.⁽⁸⁷⁾, beschreiben die hydrolytische Spaltung der Kohlenstoff-Silicium-Bindung in Vinylsilanen mit Platinkomplexen wie Kaliumtrichlor(ethylen)platinat-II-Monohydrat (Zeise Salz) und Tetrachloro(diethylen)diplatin-II in verschiedenen, feuchten Lösungsmitteln. Da nach Mansuy die Desilylierung auch mit katalytischen Mengen der Platinkomplexe gelingt, ist diese Reaktion ebenfalls versuchsweise mit (rac)49a durchgeführt worden. Die Autoren geben folgenden Mechanismus für die Desilylierung am Beispiel des Tetrachloro(diethylen)diplatins-II an. Nach einem zunächst erfolgreichen Ligandenaustausch (Ethylen gegen Vinylsilan), ist das Platin unter den Reaktionsbedingungen eine hinreichend starke Lewis-Säure, um ein elektrophiles Zentrum β -ständig zum Silicium zu erzeugen. Unter Abspaltung von Trimethylchlorsilan entsteht ein σ -Komplex, der anschließend hydrolytisch gespalten wird.



Die katalytische Wirksamkeit von Tetrachloro(diethylen)diplatin-II ist bei dieser Reaktion nach Angaben der Autoren⁽⁸⁷⁾ etwas größer als die des Zeise Salzes. Letzteres wird jedoch kommer-

ziell vertrieben (Aldrich) und ist im Gegensatz zum feuchtigkeits- und luftempfindlichen Tetrachloro(diethylen)diplatin-II, das aus Kaliumtetrachloroplatinat-IV synthetisiert werden muß⁽⁸⁸⁾, stabil. Es ist daher trotz der geringeren Wirksamkeit für die Desilylierungsreaktionen verwendet worden. Als Lösungsmittel dient Chloroform, das sich nach Mansuy am besten für diese Reaktion eignet.

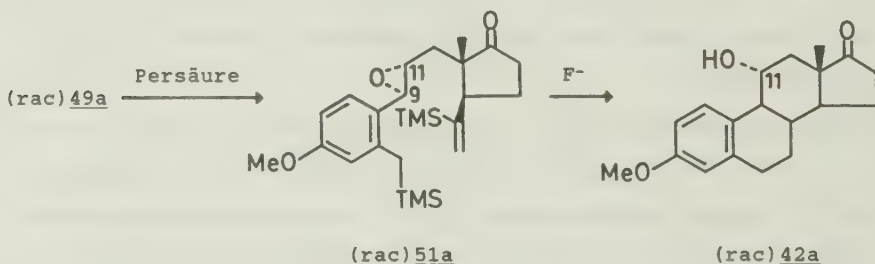
Erhitzt man (rac)49a mit 10 mol% Zeise Salz in Chloroform unter Zugabe von etwas Wasser 24 Stunden auf Rückfluß (bei Raumtemperatur tritt keine Reaktion ein), so ist auch eine vollständige Umsetzung des Edukts zu beobachten. Das Ergebnis ist jedoch enttäuschend. Man erhält ein dunkelbraunes, zähes Öl, das aus zahlreichen Substanzen besteht. Reinigt man es chromatographisch, so erhält man in 17%-iger Ausbeute wiederum ein Gemisch mehrerer Substanzen, deren Hauptkomponente sehr wahrscheinlich (rac)132 ist. Daneben kann auch 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyd 37 nachgewiesen werden. Das erhoffte Produkt (rac)40a war hingegen nicht nachweisbar.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine selektive Abspaltung der vinylischen Trimethylsilylgruppe in (rac)49a wegen ihrer relativen Stabilität und der Anwesenheit weiterer funktioneller Gruppen, insbesondere der benzyllischen Trimethylsilylgruppe, nicht möglich ist. Hingegen ist, wie die fluoridinduzierten Desilylierungen (s. Abschnitt 4.4.7 und 4.4.10) zeigen, eine selektive Abspaltung der letzteren möglich.

4.4.6 Epoxydierungsversuche an (rac)49a mit m-Chlorperbenzoesäure

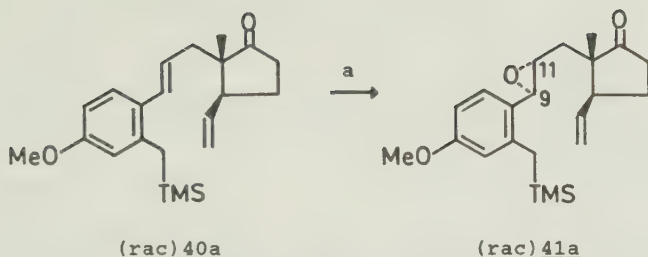
Durch die Reaktion von (rac)49a mit Persäuren sollte (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-

(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1R,2R)-oxyd 51a bzw. - (1S,2S)-oxyd 51b hergestellt werden, welche die Vorstufen zum (rac) 11 α - bzw. 11 β -Hydroxyöstronmethylether (rac)42a / (rac)42b darstellen.



(nur ein Diastereomer ist abgebildet)

Das Mittel der Wahl zur direkten Epoxydierung von Olefinen nach Prileschajew ist heute die m-Chlorperbenzoesäure, die gegenüber anderen Persäuren nicht nur den Vorteil der bequemen Handhabung und Stabilität besitzt, sondern in der Regel auch höhere Ausbeuten und eine größere Stereoselektivität gewährleistet⁽⁸⁹⁾. Die Epoxydierungen erfolgen in der Regel bei Raum- oder niedrigeren Temperaturen in einem inerten Lösungsmittel (Methylenchlorid, Benzol, Ether). Bei säureempfindlichen Verbindungen kann mit neutralisierenden Stoffen (z.B. NaHCO₃) sowohl in fester Form, als auch in Lösung gepuffert werden⁽⁹⁰⁾. Das letztgenannte Verfahren (m-CPBA in CH₂Cl₂, gepuffert mit festem NaHCO₃ / 0°C) wird von Magnus et al.⁽²⁵⁾ zur Epoxydierung des Diastereomerenmisches (rac)40a/b angewendet und soll nach Angaben der Autoren das 9,11- α -Epoxyd (rac)41a (Steroidnomenklatur) in 60%-iger Ausbeute liefern.



a: m-CPBA/NaHCO₃ /CH₂Cl₂ /0° C.
(nur ein Diastereomer ist abgebildet)

Reproduziert man die Angaben von Magnus et al.^(25, 41) mit dem Diastereomergemisch (rac)40a/b, so erfolgt auch eine rasche Umsetzung des Edukts. HPLC-chromatographisch beobachtet man die Bildung eines breiten, nicht aufgelösten Produktsignals, das aus mindestens zwei Substanzen im Verhältnis 1:2 zu bestehen scheint. Die ¹³C-NMR-spektroskopische Analyse des Reaktionsproduktes ergibt allerdings ein völlig verwirrendes Bild. So kann man im ¹³C-DEPT-Spektrum bereits etwa 130! Signale (= C-Atome) zählen, wobei die quartären Kohlenstoffe aufnahmebedingt gar nicht erst erscheinen. Dieses Ergebnis der Reaktion von (rac) 40a/b mit m-CPBA in Methylenchlorid ist sowohl bei Pufferung mit festem NaHCO₃, als auch bei Verwendung einer gesättigten Lösung reproduzierbar. Wegen der völligen Unübersichtlichkeit dieser Ergebnisse sind die Epoxydierungsversuche an (rac)40a/b eingestellt worden. Für die weiteren Reaktionen hat daher ausschließlich (rac)49a Verwendung gefunden, zumal es, da isomerenfrei, ohnehin für die Umsetzungen zum Steroid benutzt werden sollte.

Folgende, in Tabelle 7 aufgelistete, Versuche zur Epoxydierung von (rac)49a mit m-Chlorperbenzoesäure wurden durchgeführt. Die Persäure wurde sowohl ohne, als auch unter Zugabe von Puffersubstanzen verwendet. Insbesondere die Pufferung mit Hydrogencarbonat (fest bzw. als Lösung) lieferte reproduzierbar gleiche Ergeb-

nisse mit den relativ höchsten Produktausbeuten (46% nach chromatographischer Isolation).

Tab.7: Versuche zur Epoxydierung von (rac)49a mit m-CPBA (Reaktionsbedingungen)

(rac)49a (mmol)	m-CPBA (mmol)	Lösungsm.	Puffersubstanz	Temperatur ^{a)}
2,0	2,4	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ (fest)	Eisbad→RT ^{b)} / RT
2,0	2,4	CH ₂ Cl ₂	20%-ige KHCO ₃ -Lösung	Eisbad→RT ^{b)}
1,0	1,0	Benzol	Na ₂ HPO ₄ (fest)	RT
5,0	6,0	CH ₂ Cl ₂	/	-20° C→RT ^{b)}
0,5	0,6	CH ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃ -Lösg. (gesättigt)	RT
0,5	0,6	CH ₂ Cl ₂	2N NaOH	RT

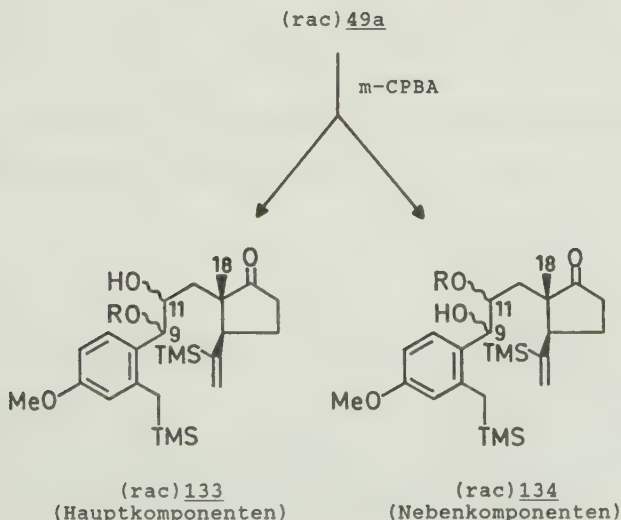
Anmerkungen:

- a) Das Ende der Reaktion wird mit KJ/Stärkepapier festgestellt.
 Reaktionsdauer: ca. 1h bei RT, 3-4h bei 0°C, ca. 15h bei -20°C.
 b) Die Ansätze werden im Kühlbad auf Raumtemperatur erwärmt.

Mit Ausnahme der letzten Reaktion (Zusatz von verd. Natronlauge), bei der keine Umsetzung des Edukts beobachtet wird, bilden sich in allen Fällen HPLC-chromatographisch zwei Hauptprodukte neben unumgesetztem Edukt und weiteren nicht identifizierten Nebenprodukten. Das Verhältnis der Hauptprodukte beträgt bei Raumtemperatur 0,8:1 und sinkt auf 0,6:1 bei -20°C. Trennt man diese beiden Produkte MPLC-chromatographisch in die vermeintlich "reinen" Einzelkomponenten, so erweisen sich diese NMR-spektroskopisch wiederum als Gemische aus zwei Substanzen im Verhältnis 5:1 (beim Produkt mit kürzerer Retentionszeit) und 2,5:1 (beim Produkt mit längerer Retentionszeit). Die NMR-spektroskopisch bestimmten Ver-

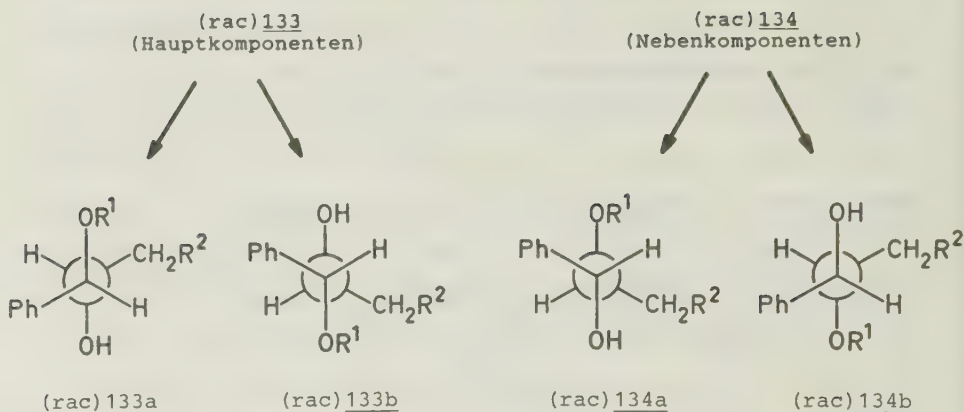
hältnisse geben aber nur bedingt die Verteilung der beiden in geringerer Menge entstehenden Produktkomponenten im Verhältnis zu den beiden Produkthauptbestandteilen wieder, da eine chromatographische An- oder Abreicherung der jeweiligen Substanzen nicht ausgeschlossen werden kann. Als Produkt erhält man also ein Isomerenmisch aus insgesamt vier Substanzen (Racemate), bei denen es sich aufgrund der ^{13}C - und ^1H -Spektren um die beiden diastereomeren (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropylen-glycol-(1S/R,2R/S)-mono-m-chlorbenzoate-(1) 133a/b (Hauptkomponenten) sowie um die beiden diastereomeren Regioisomere (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropylenglycol-(1R/S,2S/R)-mono-m-chlorbenzoate-(2) 134a/b (Nebenkomponenten) handelt:

Abb.17



R= 3-Chlorbenzoyl

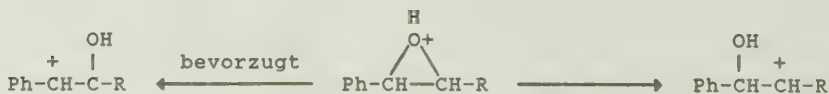
Abb. 17



R¹ = 3-Chlorbenzoyl

R² = 1-(1(S)-Methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentyl

Grundlage für die Zuordnung der Produkthaupt- bzw. Nebenkomponenten zu den angegebenen Formeln (rac) 133 und (rac) 134 sind, neben den erhaltenen NMR-Daten, mechanistische Aspekte. Vom Mechanismus her liegt eine säurekatalysierte Öffnung des primär entstehenden, unter den Bedingungen der Reaktion aber instabilen Epoxyds vor. Das sich dabei bildende und anschließend mit dem Carboxylat-Anion abreagierende Benzylkation ist stabiler und entsteht daher bevorzugt vor dem "Homobenzylkation":



Die bevorzugte Bildung von (rac) 133 wird NMR-spektroskopisch durch die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der jeweils beiden diastereomeren Produkthaupt- bzw. Nebenkomponenten an den C-Atomen 9,11 und 18 (Steroidnomenklatur) bestätigt.

Tab.8:

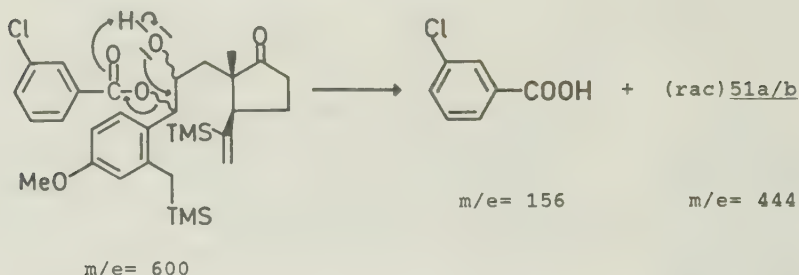
Substanz	chem. Verschiebung (ppm)					
	^{13}C -NMR			^1H -NMR		
	9	11	18	9	11	18
(rac) <u>133a/b</u> (Produkthaupt- komponenten)	80,35	76,05	15,80	6,391	4,713	0,905
	76,14	70,55	16,18	6,213	4,164	0,920
(rac) <u>134a/b</u> (Produktneben- komponenten)	74,57	81,11	18,00	6,314	4,725	0,843
	72,05	76,31	19,50	6,160	-a)	0,786
(rac) <u>49a</u> (Edukt)			18,40			0,915

Anmerkungen: a) Die chem. Verschiebung konnte nicht festgestellt werden.

Bei beiden Diastereomeren von (rac)133a/b / (rac)134a/b beobachtet man in den Protonen- und noch ausgeprägter in den ^{13}C -Spektren eine deutliche Tieffeldverschiebung der Signale von C-9 bzw. C-11 bei Substitution mit der Estergruppe. Die chemische Verschiebung der angularen Methylgruppe 18 ist bei den Protonenspektren von (rac)133a/b gegenüber dem Edukt nahezu unverändert, während sie bei (rac)134a/b deutlich hochfeldverschoben ist. Offenbar gelangt sie im letztgenannten Fall in den Anisotropiebereich des Aromaten, was bei (rac)133a/b wegen der größeren Distanz nicht möglich ist. Bei den ^{13}C -Spektren beobachtet man ein umgekehrtes Verhalten. Das Signal der angularen Methylgruppe ist in (rac)133a/b gegenüber dem Edukt deutlich hochfeldverschoben, während dies bei (rac)134a/b nicht der Fall ist.

Die chromatographisch isolierten Produkte liefern im Massenspektrum als höchstes detektierbares Ion $m/e = 444$, das fatalerweise mit dem Molekülion des erwarteten Epoxyds (rac)51a/b identisch

ist. Es entsteht aus (rac)133 bzw. (rac)134 durch Umlagerung unter Abspaltung von m-Chlorbenzoesäure:



Dieses Ergebnis führte zunächst zu der falschen Schlußfolgerung, daß bei der Reaktion das gewünschte Epoxyd (rac)51a/b entsteht. Die erhaltenen Reaktionsprodukte sind daher versuchsweise mit Fluorid umgesetzt worden (s. Abschnitt 4.4.7). Die Massenspektren von (rac)133 bzw. (rac)134 liefern jedoch, trotz ihrer Ähnlichkeit mit dem später synthetisierten authentischen Epoxyd (rac)51a/b, etliche indirekte Hinweise auf die Richtigkeit der hier angegebenen Strukturformeln. Zum einen ist m-Chlorbenzoesäure einschließlich Fragmentionen deutlich nachweisbar. Zum anderen ist mit m/e = 362/364 ein 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzyl-m-chlorbenzoat-Kation detektierbar. Ein direkter Nachweis des Molekülions von (rac)133/134 ist aber auch mit FAB-Spektren nicht gelungen.

Zur Reaktion von (rac)49a mit m-Chlorperbenzoesäure läßt sich daher insgesamt folgendes aussagen:

a) Es entstehen bei dieser Reaktion unter diversen Reaktionsbedingungen, mit und ohne Zusatz von säureneutralisierenden Stoffen, stets die vier isomeren Propylenglycol-mono-m-chlorbenzoate-(1) und -(2) (rac)133/134 als Hauptprodukte (neben Edukt und nicht identifizierten Nebenprodukten). Bevorzugt gebildet werden

die in ungefähr gleicher Menge entstehenden Diastereomere (rac) 133a/b.

b) Von den beiden Doppelbindungen im Disecosteroid (rac) 49a reagiert ausschließlich die aromatisch substituierte. Die ebenfalls mögliche Reaktion der Ring D-Vinylgruppe unter Bildung eines α,β -Epoxysilans mit anschließender Hydrolyse zum Keton findet allenfalls in untergeordnetem Maße statt, da die HPLC-chromatographisch meßbare Konzentration der weiteren Nebenprodukte im Verhältnis zu den Hauptprodukten gering ist.

c) Der chromatographische Vergleich (HPLC) der Rohprodukte mit einer authentischen Epoxydprobe (rac) 51a/b ergibt, daß das erwartete Epoxyd, wenn überhaupt, nur in sehr geringer Menge entsteht. Lediglich bei Pufferung mit gesättigter Soda-Lösung scheint sich etwas Epoxyd neben nach wie vor viel (rac) 133/134 zu bilden. Da ein spektroskopischer Nachweis des vermuteten Epoxyds wegen der geringen Mengen und den weiteren Verunreinigungen nicht gelungen ist, gelten diese Aussagen nur unter Vorbehalt. Die Umsetzung von (rac) 49a mit m-CPBA ist aber in keinem Fall zur präparativen Darstellung des Epoxyds (rac) 51a/b geeignet, da die Ausbeuten sehr gering wären und die Isolation enorme Schwierigkeiten bereiten würde.

Basierend auf diesen Ergebnissen läßt sich auch zwanglos die verwirrende Produktvielfalt erklären, die bei der Umsetzung von (rac) 40a/b mit m-CPBA nach Magnus et al.^(23, 41) beobachtet wird. Da bereits zwei diastereomere Ausgangsprodukte eingesetzt werden, entstehen insgesamt acht (racemische) Propylenglycol-mono-m-chlorbenzoate, über deren Verhältnis jedoch keine Aussage möglich ist. Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse der Reaktionen von (rac) 40a/b bzw. (rac) 49a mit m-Chlorperbenzoesäure ist es ferner sehr zweifelhaft, ob die von Magnus et al. angegebene Synthese des Ep-

oxyds (rac)41a und damit des (rac) 11 α -Hydroxyöstronmethylethers 42a wirklich gelungen ist, zumal keinerlei spektroskopische Daten des Epoxyds (rac)41a veröffentlicht worden sind⁽²⁵⁾ und zum Nachweis des (rac) 11 α -Hydroxyöstronmethylethers 42a lediglich ein 90 MHz ¹H-NMR-Spektrum dient⁽⁴¹⁾.

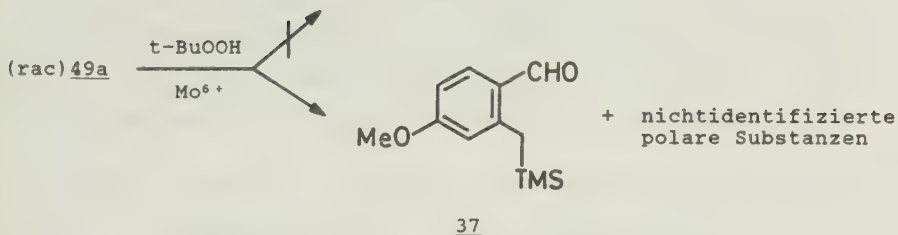
4.4.6.1 Reaktion von (rac)49a mit Perbenzoesäure

In der Hoffnung, daß die im Vergleich zur m-Chlorperbenzoesäure weniger acide Perbenzoesäure^(91,92) eine höhere Ausbeute des Epoxyds (rac)51a/b liefert, ist diese ebenfalls mit dem Disecosteroid (rac)49a umgesetzt worden (ungepuffert/ Lösungsmittel tert-Butylmethylether). Die Reaktion verläuft im Vergleich zur m-Chlorperbenzoesäure deutlich langsamer; erst unter Rückfluß (2h) erfolgt rasche Umsetzung. In der Kälte (Kühlschrank, 4°C) bleibt die Umsetzung des Edukts auch nach mehreren Tagen noch unvollständig. Die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte ist jedoch praktisch die gleiche. Ebenso wie bei der m-Chlorperbenzoesäure bilden sich als Hauptprodukte die isomeren Propylenglycol-mono-benzoate-(1) und -(2). HPLC-chromatographisch entsteht das Epoxyd allenfalls in sehr geringer Menge, so daß auch Perbenzoesäure nicht zur Epoxydierung von (rac)49a geeignet ist.

4.4.6.2 Reaktion von (rac)49a mit tert-Butylhydroperoxyd

Nach Sharpless⁽⁹³⁾ lassen sich Olefine mit wasserfreiem tert-Butylhydroperoxyd in Benzol⁽⁹⁴⁾ in Gegenwart eines Molybdänkatalysators (Mo(CO)₆) epoxydieren. Diese Reaktion konnte jedoch mit (rac)49a nicht nachvollzogen werden.

(rac) 51a/b



Für die Reaktion wird (rac) 49a mit 1,5 mol-Äquivalenten tert-Butylhydroperoxyd und einem mol% $\text{Mo}(\text{CO})_6$ versetzt. Bei Raumtemperatur erfolgt unter diesen Bedingungen keine Reaktion. Erst beim Erhitzen unter Rückfluß wird eine langsame Umsetzung beobachtet, die nach 48 Stunden vollständig ist. Die MPLC-chromatographische Aufarbeitung des Rohprodukts liefert nach Elution mit Methylenchlorid/ Acetonitril (98:2 Vol%) jedoch nur eine geringe Produktfraktion (5%), die aus zwei Substanzen besteht und deren Hauptbestandteil der Aldehyd 37 bildet. Bei der anderen nicht identifizierten Substanz ist das Kohlenstoffgerüst des Disecosteroids zwar noch intakt, es handelt sich aber nicht um das Epoxyd (rac) 51a/b, wie durch spektroskopischen Vergleich mit der später hergestellten authentischen Substanz belegt werden kann. Im wesentlichen (95%) werden bei dieser Reaktion jedoch sehr polare Substanzen gebildet, die sich erst mit Methanol eluieren lassen. Es handelt sich wahrscheinlich um Carbonsäuren, die ebenso wie der Aldehyd 37 durch Glycolspaltung der 9,11-Doppelbindung (Steroidnomenklatur) des Disecosteroids entstehen. Eine HPLC-chromatographisch nachweisbare Epoxydbildung wird auch bei dieser Reaktion nicht beobachtet. Als Fazit sämtlicher Versuche kann wohl festgestellt werden, daß die Epoxydierung von (rac) 49a mit Peroxydverbindungen unter Säurekatalyse (Protonen- oder Lewis-Säuren) nicht möglich ist.

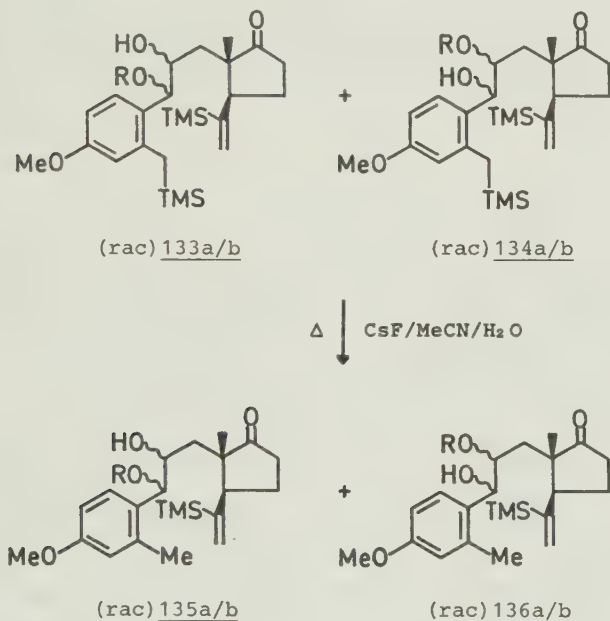
4.4.7 Reaktion von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropylenglycol-(1S/R,2R/S)-mono-m-chlorbenzoat-(1) (rac)133a/b und den Regioisomeren (rac)134a/b mit Cäsiumfluorid

Diese Versuche sind noch in der Annahme unternommen worden, daß es sich bei den Reaktionsprodukten des Disecosteroids (rac)49a mit m-Chlorperbenzoesäure um die Epoxydiastereomeren (rac)51a/b handelt, die durch Erhitzen mit Cäsiumfluorid in Acetonitril/Wasser⁽⁹⁵⁾ in die 11 α / β -Hydroxyöstronmethylether (rac)42a/b überführt werden sollten (s. Abschnitt 4.4.6). Dies ist natürlich von vornherein aussichtslos gewesen, da "falsche" Ausgangssubstanzen - (rac)133a/b bzw. (rac)134a/b statt (rac)51a/b - vorlagen, trotzdem ist das Ergebnis im Hinblick auf die Versuche zur selektiven Abspaltung der vinyllischen Trimethylsilylgruppe in (rac)49a (s. Abschnitt 4.4.5) aufschlußreich. Unter recht drastischen Bedingungen (mehrere Stunden Rückfluß) wird mit dem System Acetonitril/Wasser/Fluorid ausschließlich die benzyllische Trimethylsilylgruppe von (rac)133/134 abgespalten, während die vinyllische erhalten bleibt (s. Abbildung 18).

Ein chromatographisch isoliertes Gemisch aus (rac) 133a/b (Hauptkomponenten) und (rac)134a/b liefert auf diese Weise wiederum ein Gemisch, das HPLC-chromatographisch aus mindestens drei Substanzen besteht. Durch präparative Mitteldruckchromatographie können die beiden Hauptkomponenten - zumindest teilweise - "rein" isoliert werden. Die NMR-spektroskopische Analyse ergibt, daß es sich bei ihnen um die diastereomeren (rac) 1-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropylenglycol-(1S/R,2R/S)-mono-m-chlorbenzoate-(1) 135a/b handelt, von denen dasjenige mit kürzerer Retentionszeit geringe Mengen eines der beiden diastereomeren Regioisomeren (rac)136a/b

enthält, während das andere nahezu einheitlich ist. Die Konfigurationszuordnung der isolierten Verbindungen ist aber ohne Vergleichssubstanzen nicht möglich.

Abb.18:



R= 3-Chlorbenzoyl

Die Massenspektren liefern ein analoges Bild wie bei den benzylständig silylierten Verbindungen. Auch bei (rac)135a/b, bzw. (rac)136a/b, ist kein Molekölion detektierbar. Die höchsten Massen werden mit $m/e = 372$ durch Abspaltung von m-Chlorbenzoesäure verursacht, die in den Spektren ebenfalls sicher nachweisbar ist. Neben den NMR-Spektren ist auch aus den Fragmentierungsmustern der Massenspektren ersichtlich, daß nur die benzyllische Trimethylsilylgruppe in (rac)133a/b respektive (rac)134a/b abgespalten wird.

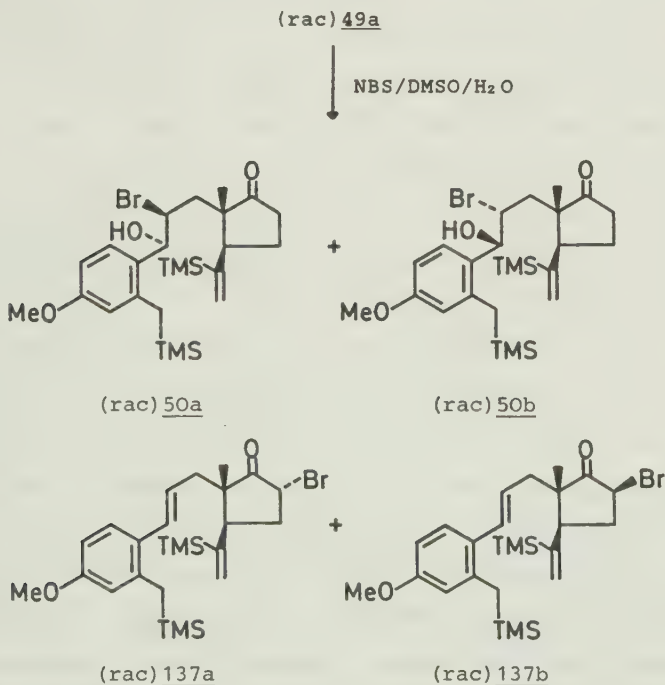
Ein Erhitzen der Isomerengemische von (rac)133/134 mit Cäsiumfluorid in Acetonitril unter Ausschluß von Wasser führt hingegen zu komplexen Gemischen mit zusätzlichen polareren Substanzen, die bei Wasserzusatz unter sonst gleichen Bedingungen nicht beobachtet werden. Möglicherweise wird unter wasserfreien Bedingungen in zunehmenden Maße auch die vinylische Trimethylsilylgruppe abgespalten. Eine nähere Untersuchung dieser Gemische ist aber nicht vorgenommen worden.

4.4.8 Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2(S)-brom-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)-vinyl)cyclopentylpropanol-(1R) 50a und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2(R)-brom-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropanol-(1S) 50b

Da die Epoxyddiastereomeren (rac)51a/b durch direkte Epoxydierung des Olefins (rac)49a mit Persäuren nicht darstellbar sind, ist der indirekte Weg: Olefin -> Halogenhydrin -> Epoxyd eingeschlagen worden. Olefine reagieren mit unterhalogeniger Säure, oder Substanzen die positives Halogen abgeben können (in Gegenwart von Wasser), unter Bildung von Halogenhydrinen. Diese Synthesemethode versagt nur bei starker sterischer Hinderung des Olefins oder elektronenarmen Olefinen. Wegen der bequemen Darstellbarkeit der Bromhydrine⁽⁹⁶⁾ mit NBS in feuchten Lösungsmitteln (z.B. DMSO oder Dioxan) und den meist hohen Ausbeuten sind diese den Chlorhydrinen⁽⁹⁷⁾ vorgezogen worden. (rac)49a wird als Lösung in DMSO/Ether (der Ether dient als Lösungsvermittler) tropfenweise mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Nach Zugabe von überschüssigem NBS (bis zu 50% Überschuß) bei Raumtemperatur und anschließender Aufarbeitung erhält man HPLC-chromatographisch ein komplexes

Reaktionsgemisch, das neben Edukt aus den diastereomeren Bromhydrinen (rac)50a/b und als Hauptkomponenten aus den diastereomeren α -Bromketonen (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-3(R)-brom-5(R)-(1-trimethylsilyl)-vinyl)cyclopentyl-(E)-propen 137a und (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-3(S)-brom-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentyl-(E)-propen 137b besteht.

Abb.19:



MPLC-chromatographisch gelingt es die isomeren Bromhydrine (rac)50a/b und die α -Bromketone (rac)137a/b aus dem Rohprodukt rein zu isolieren und (rac)137a/b teilweise in die reinen Diastereomeren zu trennen. Die Bromhydrinausbeute ist aber trotz zahlreicher Versuche mit 15% (nach chromatographischer Isolation) sehr gering geblieben. Hauptprodukte dieser Reaktion sind, wie bereits

beschrieben, mit 49% (ebenfalls nach chromatographischer Isolation) die α -Bromketone (rac)137a/b, die innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite im praktisch gleichen Verhältnis entstehen. Neben diesen Produkten sind HPLC-chromatographisch in geringerer Menge noch weitere Verunreinigungen erkennbar, bei denen es sich offenbar um höher bromierte Substanzen handelt. Damit erklärt sich die unvollständige Umsetzung des Edukts trotz eines deutlichen NBS-Überschusses. Die Verwendung anderer Lösungsmittelsysteme (statt DMSO/ Ether/ Wasser) und tieferer Temperaturen - soweit dies bei DMSO möglich ist - haben leider zu keiner Ausbeuteverbesserung von (rac)50a/b geführt. Getestet worden sind die Systeme Dioxan/Wasser und DMSO/Dioxan/Wasser. Obgleich man hier keine Probleme hat stets in homogener Phase zu arbeiten, entsteht HPLC-chromatographisch in diesen Fällen weniger Bromhydrin als mit DMSO/ Ether/ Wasser unter analogen Bedingungen. Arbeitet man ohne Wasserzusatz, so entstehen keine Bromhydrine, sondern ausschließlich die isomeren α -Bromketone (rac)137a/b.

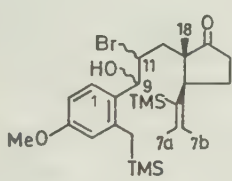
Die NMR-spektroskopische Analyse des chromatographisch isolierten Bromhydringemisches (rac)50a/b ergibt, daß dieses zu über 90% nur aus einem Diastereomeren besteht (genaues Verhältnis laut $^1\text{H-NMR}$ 92:8%). Die Existenz eines Regioisomeren kann NMR-spektroskopisch ebenfalls ausgeschlossen werden, da die chemische Verschiebung der Protonen 9 u. 11 in beiden Isomeren nahezu gleich ist. Die Protonensignale beider Diastereomere sind, soweit feststellbar, bis auf die in Tabelle 9 angegebenen Ausnahmen nahezu identisch. Besonders auffällig ist die Tieffeldverschiebung des olefinischen Protons 7a um fast 0,5 ppm beim Nebenisomer. Dieser Effekt wäre durch den Eintritt des Wasserstoffs in den Anisotropiebereich des Aromaten zu erklären. An Molekülmodellen scheint dies bei (rac)50a leichter als bei (rac)50b möglich zu sein. Diese Strukturan-

nahme ist jedoch ausschließlich hypothetischer Natur. Eine sichere Klärung der absoluten Konfiguration des Haupt- und Nebenisomers der Bromhydrine läßt sich wohl erst nach dem Ringschluß zum Steroid erzielen:

(rac)50a -> (rac)51a -> -> 11 α -Hydroxyöstronmethylether (rac)42a

(rac)50b -> (rac)51b -> -> 11 β -Hydroxyöstronmethylether (rac)42b

Tab.9:

(rac) <u>50a/b</u>	chem. Verschiebung (ppm)			
	Proton ^{a)}	Hauptisomer	Nebenisomer	Differenz
	1	7,393	7,320	0,073
	7a	5,421	5,913	0,492
	7b	5,257	5,192	0,065
	9	5,022	4,870	0,152
	18	0,852	0,975	0,123

Anmerkung: a) Nummerierung nach Steroidnomenklatur.

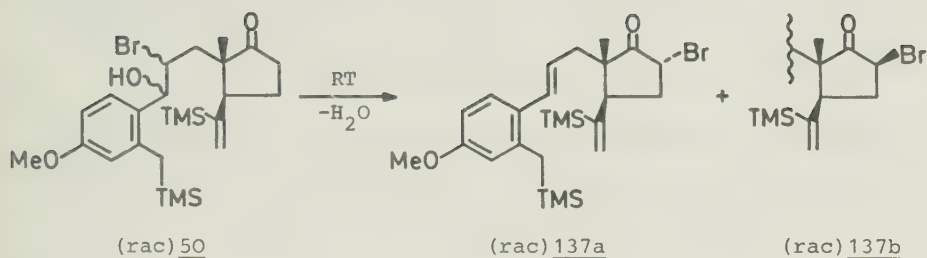
Das chromatographisch isolierte Gemisch der α -Bromketone (rac)137a/b kann in einem zweiten chromatographischen Schritt in die reinen Diastereomere zerlegt werden. Beide Isomere unterscheiden sich sowohl in ihren ^1H -, als auch ^{13}C -Spektren beträchtlich. Ihre Konfiguration kann über die Kopplungskonstanten der Ring D-Protonen eindeutig zugeordnet werden. Als Grundlage hierzu dient die Konfiguration von (rac)49a (s. Abschnitt 4.4.4). Beim Isomeren mit kürzerer Retentionszeit handelt es sich demzufolge um (rac)137b, beim anderen um (rac)137a.

4.4.8.1 Weitere Reaktionen der Bromhydrine (rac)50a/b

Die beiden diastereomeren Bromhydrine lassen sich wie erhofft

glatt in die Epoxyde überführen (s. Abschnitt 4.4.9).

Die Bromhydrine (rac)50a/b können aber auch noch auf eine andere, völlig unerwartete Weise reagieren. Läßt man das hochgereinigte Diastereomergemisch (rac)50a/b als Lösung in Methylenchlorid bei Raumtemperatur stehen, so lagert sich dieses innerhalb von 48 Stunden vollständig in ein Gemisch der α -Bromketone (rac)137a/b um. Diese Umlagerung ist bereits nach 24 Stunden zum größten Teil abgelaufen und gut reproduzierbar. Die Struktur der erhaltenen Substanzen konnte durch spektroskopischen Vergleich mit den bei der Synthese von (rac)50a/b gebildeten und isolierten α -Bromketonen (rac)137a/b bewiesen werden. Die ^1H -Spektren der auf beiden Reaktionswegen gebildeten Verbindungen sind identisch. Diese Umlagerung unter gleichzeitiger Eliminierung von Wasser verläuft sehr wahrscheinlich stereoselektiv, da aus dem 9:1 Gemisch der beiden diastereomeren Bromhydrine wieder exakt ein 9:1 Gemisch der α -Bromketone entsteht, das nicht auf einem zufälligen thermodynamischen Gleichgewicht beider Isomeren beruhen kann, da unter gleichen Bedingungen (Raumtemperatur) bei der Darstellung von (rac)50a/b ein 1:1 Gemisch der beiden α -Bromketone (rac)137a/b gebildet wird. Da sich NMR-spektroskopisch die Konfiguration der beiden α -Bromketone bestimmen läßt, besteht das durch Umlagerung entstehende Gemisch zu 90% aus (rac)137a und zu 10% aus (rac)137b. Das Hauptisomer der Bromhydrine (rac)50a/b, deren Konfiguration vorerst nicht bestimmbar ist, lagert sich somit offenbar in (rac)137a um, das Nebenisomer in (rac)137b.



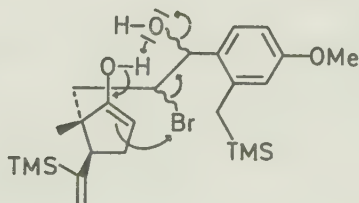
Diastereomerengemisch

90%

10%

90:10%

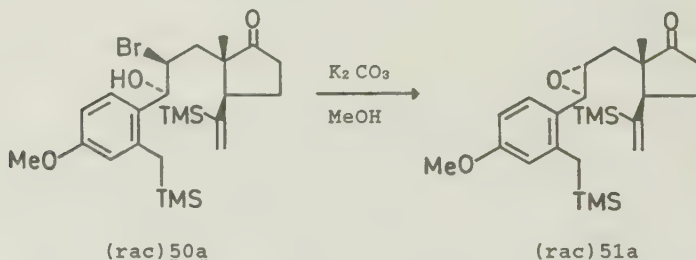
Triebkraft für diese unerwartete Reaktion ist wohl im wesentlichen die Ausbildung eines größeren konjugierten Systems in $(rac)\text{ } \underline{137a/b}$. Ferner sind der günstige sechsgliedrige Übergangszustand und die Enolisierbarkeit des Ketons ausschlaggebend.



Hebt man die Acidität der α -Wasserstoffe des Ketons und damit die Enolisierbarkeit auf (z.B. durch Überführung des Ketons in ein Ketal), so dürfte diese Umlagerung unmöglich und zugleich die Bromhydrinausbeute wesentlich erhöht werden. Wegen dieser bei Raumtemperatur raschen Umlagerung sind die isomeren Bromhydrine sofort nach Isolation ins Epoxyd überführt worden. Bei tieferen Temperaturen (-20°C) ist allerdings eine wenigstens zweitägige Lagerung ohne Entstehung größerer Mengen der Umlagerungsprodukte möglich.

4.4.9 Darstellung von (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1R,2R)-oxyd 51a bzw. -(1S,2S)-oxyd 51b

Die Epoxyde (rac)51a/b lassen sich problemlos und praktisch quantitativ aus den Bromhydrinen (rac)50a/b durch Reaktion mit einer methanolischen Kaliumcarbonat-Suspension herstellen.

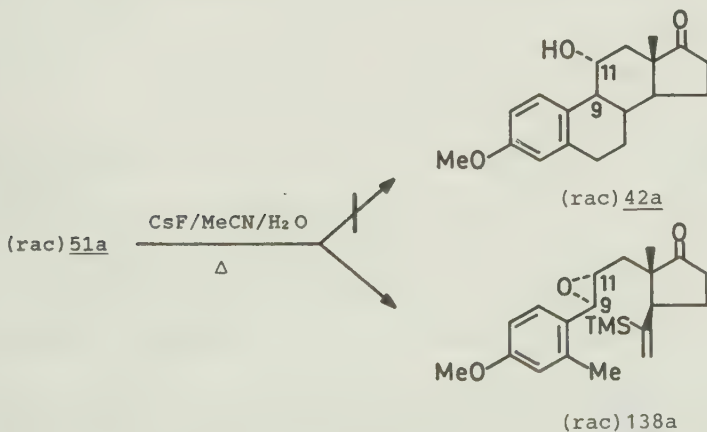


(nur ein Diastereomer ist abgebildet)

Den NMR-Spektren zufolge bildet sich mit sehr großem Überschuß (mindestens 95%) nur eines der beiden Diastereomeren. Die Konfiguration dieses Epoxydisomeren ist jedoch ungeklärt und läßt sich vermutlich erst nach dem Ringschluß zum Steroid ermitteln. Die Protonen-, ^{13}C - und Massenspektren stimmen mit den angegebenen Strukturen von (rac)51a/b überein. Die Massenspektren liefern als höchste Masse mit $m/e = 444$ das Moleküllion des Epoxyds, das auch als höchste detektierbare Masse bei den β -Hydroxy-m-chlorbenzoaten (rac)133a/b bzw. (rac)134a/b auftritt. Das Moleküllion ist hier jedoch ungleich intensiver, und das Fragmentierungsmuster unterscheidet sich von den β -Hydroxy-m-chlorbenzoaten. Unter den mäßig basischen Reaktionsbedingungen ist das Epoxyd eine stabile Substanz, die im Kühlschrank (-20°C) lange lagerfähig ist. Wegen den nur geringen Substanzmengen ist das Verhalten des Epoxyds gegenüber Säuren nicht mehr getestet worden.

4.4.10 Versuchte Darstellung von (rac) 11 α / β -Hydroxyöstronmethylether 42a/b

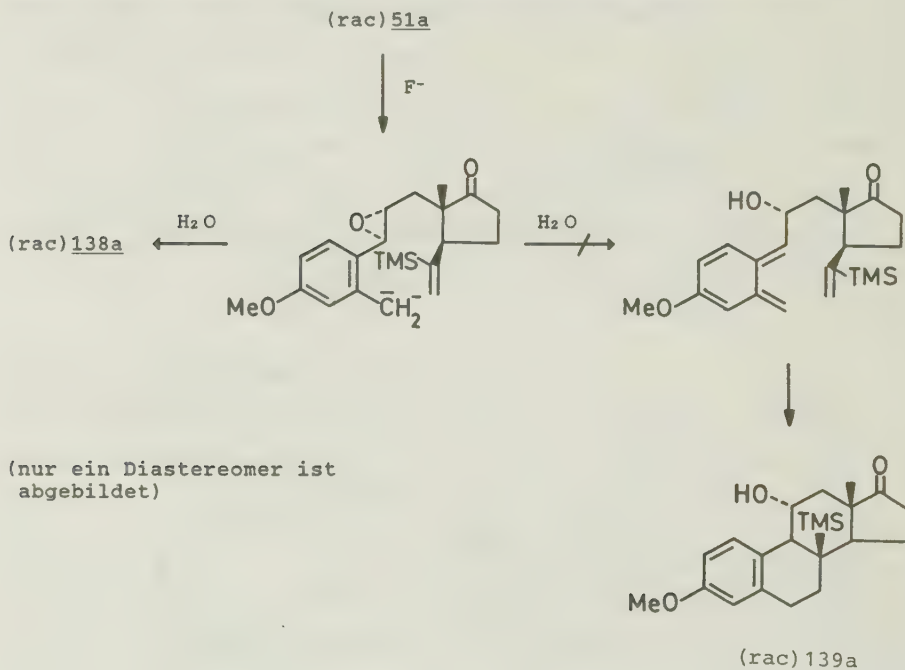
Das durch Reaktion der Bromhydrine mit Kaliumcarbonat gewonnene Epoxydgemisch (rac) 51a/b, welches ganz überwiegend aus einem Diastereomeren besteht, wird mit überschüssigem Cäsiumfluorid⁽²³⁾ in Acetonitril 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dem Acetonitril ist bei dieser Reaktion eine geringe Wassermenge⁽⁹⁵⁾ zugesetzt worden. Erhalten werden jedoch nicht die gewünschten (rac) 11 α / β -Hydroxyöstronmethylether 42a/b, sondern die in Benzylstellung desilylierten Epoxydisomeren (rac) 1-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1R,2R)-oxyd 138a sowie -(1S,2S)-oxyd 138b.



(nur ein Diastereomer ist abgebildet)

Die Massen- und ^1H -NMR-Spektren stimmen mit der angegebenen Struktur von (rac) 138a/b überein. Im ^1H -Spektrum erscheinen die Signale der Protonen 9 und 11 (Steroidnomenklatur) mit nur geringfügig gegenüber dem Edukt (rac) 51a/b veränderter chemischer Verschiebung sowie mit gleichem Kopplungsmuster. Man kann daher von einem noch intakten Epoxyd ausgehen.

Hieraus geht hervor, daß der Epoxydring in (rac)51a/b offenbar keine besonders gute Abgangsgruppe bei dieser Eliminierung darstellt. Die Konkurrenzreaktion mit Wasser führt so zu einer Protonierung des zunächst entstehenden Carbanions, ohne das dieses vorher unter Epoxydringöffnung ein o-Chinodimethan bilden kann.

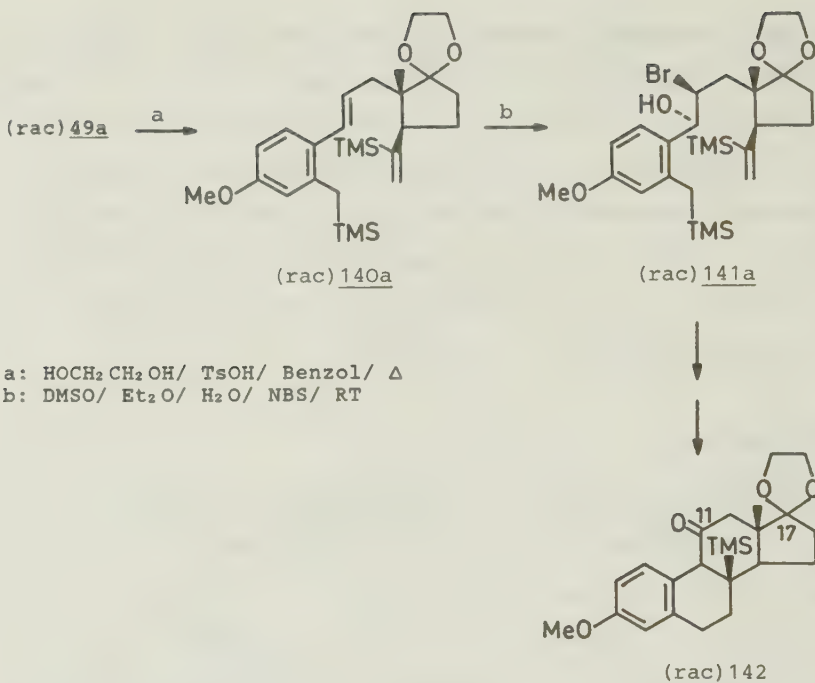


Bei dieser Diels-Alder-Reaktion muß daher unter strikt wasserfreien Bedingungen gearbeitet werden, damit die Ringöffnung des Epoxyds unter Bildung des o-Chinodimethans gegenüber der Protonierung des Carbanions überwiegt. Da auch unter diesen drastischen Bedingungen keine nennenswerte Abspaltung der vinylischen Trimethylsilylgruppe erfolgt, wird diese bei einem erfolgreichen Ringschluß in 8 β -Stellung in das Steroidmolekül eingeführt. Statt des (rac) 11 α/β -Hydroxyöstronmethylethers 42a/b werden also mit größter Wahrscheinlichkeit die diastereomeren

(rac) 8 β -Trimethylsilyl-11 α / β -hydroxyöstronmethylether 139a/b mit nahezu ausschließlicher Bildung eines Isomeren entstehen. Es ist nicht zu erwarten, daß sich die Trimethylsilylgruppe bei der Diels-Alder-Reaktion als hinderlich erweisen wird. Zum einen verringert sie nur geringfügig die Dienophilie der Ring D-Vinylgruppe⁽⁹⁸⁾, zum anderen ist sie weniger sperrig als ihr Kohlenstoffanalogon, die tert-Butylgruppe, so daß bei Cycloadditionen keine unerwarteten Produkte entstehen⁽⁹⁹⁾.

5. Perspektiven

Neben dem noch ausstehenden Ringschluß von (rac)51a/b zu (rac)139a/b und damit endgültigen Durchführbarkeitsnachweis der in dieser Arbeit aufgezeigten Syntheseroute zu 8,11-substituierten Östronderivaten besteht eine wesentliche Verbesserungsmöglichkeit in der Darstellung der Bromhydrine (rac)50a/b. Um die Bildung der unerwünschten α -Bromketone (rac)137a/b zu vermeiden, muß das Disecosteroid (rac)49a zunächst in sein Ketal (rac)140a überführt werden, welches problemlos auf konventionelle Weise mit Ethylenglycol/p-Toluolsulfonsäure/Benzol zugänglich sein sollte, da (rac)49a gegenüber Säuren stabil ist. Die α -Wasserstoffe in (rac)140a sind nicht mehr acide. Es ist daher eine wesentliche Bromhydrinausbeutesteigerung unter Vermeidung weiterer bromierter Verbindungen zu erwarten. (rac)141a/b dürfte keinerlei Umlagerungstendenzen mehr zeigen.



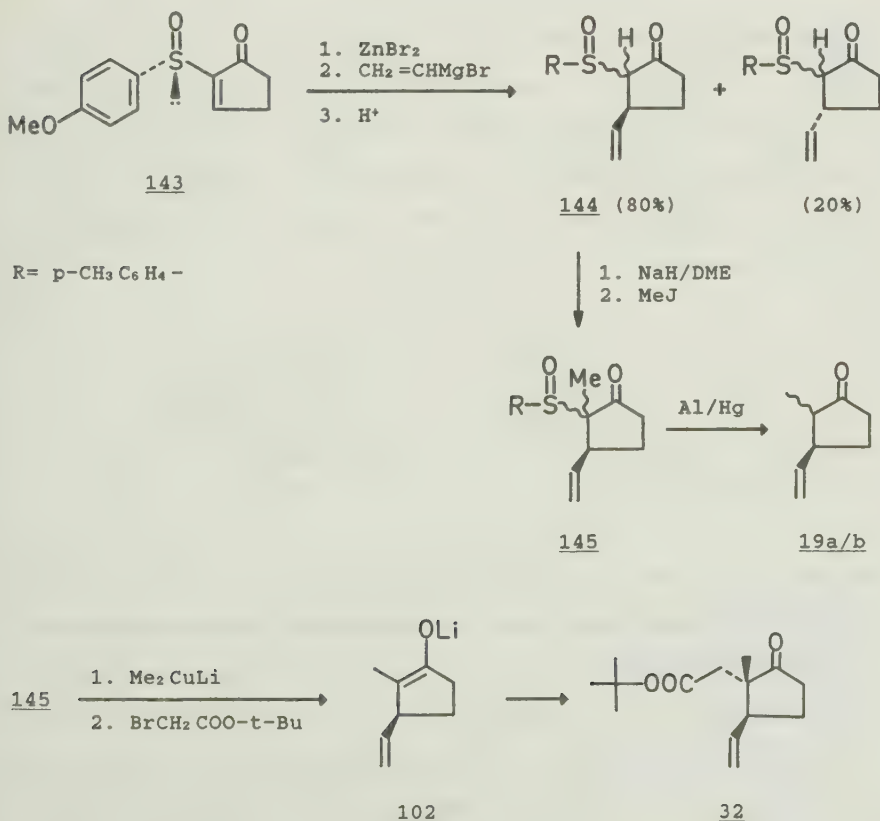
Das aus (rac)141a/b über die Epoxyde, Ringschluß und anschließende Oxydation darstellbare Steroid (rac)142 besitzt zudem bei eventuellen Folgereaktionen den Vorteil einer Unterscheidbarkeit zwischen der Keto- bzw. der potentiellen Ketogruppe in Position 11 und 17.

Eine weitere Zukunftsperspektive ist die enantioselektive Darstellung von Östronderivaten mittels der hier aufgezeigten Syntheseroute. Der hierzu notwendige chirale Ring D-Baustein 47 läßt sich möglicherweise in Analogie zu den Arbeiten von Posner et al.⁽¹⁰⁰⁾ darstellen, die die asymmetrische Synthese eines von Oppolzer bzw. Ito (s. Abschnitt 2.1.1/ 2.3) benutzten Ring D-Bausteins beschreiben.

Das in vielstufiger Synthese mit (-) Menthol als chiraalem Hilfsreagenz erhaltene (S)-(+)-2-(p-Tolylsulfinyl)-cyclopenten-(2)-on

143 reagiert bei -78°C mit Vinylmagnesiumbromid in Gegenwart von ZnBr_2 unter Bildung von (S)-(+)-2-(p-Tolylsulfinyl)-3(S)-vinylcyclopentanon 144 (80% opt. Ausbeute). Die Behandlung von 144 mit Natriumhydrid/ Methyljodid in Dimethoxyethan liefert ein nicht näher charakterisiertes Gemisch der cis/trans-Isomeren von 145. Durch anschließende reduktive Spaltung von 145 mit Dimethylkupferlithium und nachfolgende Reaktion mit tert-Butylbromacetat wird 32 erhalten. Die Gesamtausbeute an 32 beträgt 30%, die Isomerenreinheit 97% (opt. Reinheit 80%). 145 kann auch mit Aluminiumamalgam direkt reduktiv zu 19a/b gespalten werden.

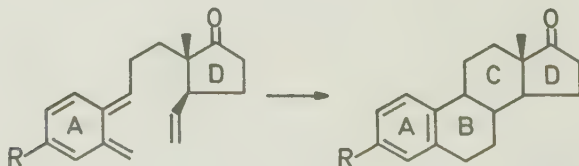
Abb. 20



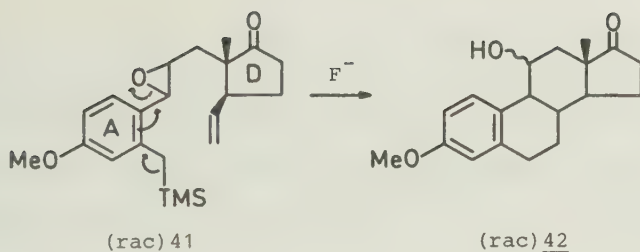
Insbesondere die optischen Ausbeuten lassen sich durch Verwendung anderer Sulfinylreste (p-Anisylsulfinyl) sowie von Alkyl(Alkenyl)titantriisopropylaten anstelle der Grignardverbindungen deutlich steigern⁽¹⁰¹⁾. Entsprechend dem angegebenen Syntheschema scheint somit eine asymmetrische Synthese des Silylenolethers 47 oder zumindest des Ketons unter Verwendung von 1-Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid/ ZnBr_2 , bzw. dem aus der Grignardverbindung zugänglichen 1-Trimethylsilylvinyltitantriisopropylat, möglich zu sein.

6. Zusammenfassung

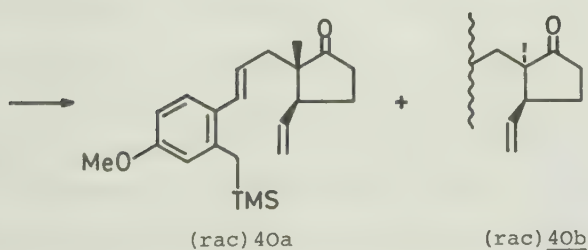
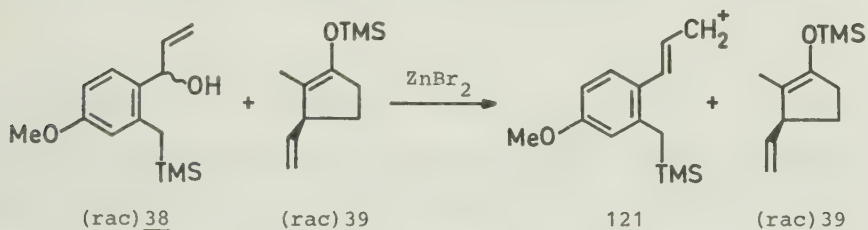
In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von trimethylsilylierten Disecosteroiden beschrieben, die als direkte Vorläufer für 8,11-disubstituierte Östronderivate dienen. Schlüsselschritt dieser angestrebten Östronderivatsynthese ist eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von o-Chinodimethanen als Dienkomponenten.



Die Erzeugung des o-Chinodimethans erfolgt durch fluoridinduzierte Eliminierung einer Trimethylsilylgruppe unter gleichzeitiger Epoxydringöffnung:



Die Darstellung der Disecosteroide wird durch Verknüpfung des Ring A-Bausteins $(\text{rac}) \underline{38}$ und des Ring D-Bausteins $(\text{rac}) \underline{39}$ unter Lewis-Säurekatalyse (ZnBr_2) erreicht. Aus dem Allylkohol $(\text{rac}) \underline{38}$ entsteht zunächst ein Allylkation, das sich elektrophil an den Silylenolether $(\text{rac}) \underline{39}$ addiert:



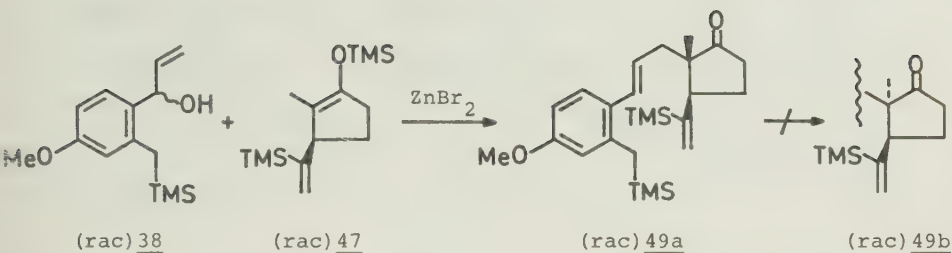
Sowohl der Ring A-, als auch der Ring D-Baustein werden in jeweils vielstufiger Synthese (s. Syntheseschemata S.23 und 42) erzeugt. Beim Ring A-Baustein erwies sich die selektive Monomethylierung bzw. Trimethylsilylierung der Oxazoline $\underline{55}$ und $\underline{56}$ als problematisch, da anfänglich zahlreiche Nebenprodukte auftraten.

Ebenso erwies sich die Reduktion des Oxazoliniumjodids 58 zum Oxazolidin mit anschließender Hydrolyse zum 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyd 37 als schwierig, da das entstehende Oxazolidin leicht unter Ringöffnung zu (substituierten) Benzylaminen reduziert wird, die für die Folgereaktionen unbrauchbar sind. Zur Lösung beider Probleme waren zahlreiche Versuche notwendig.

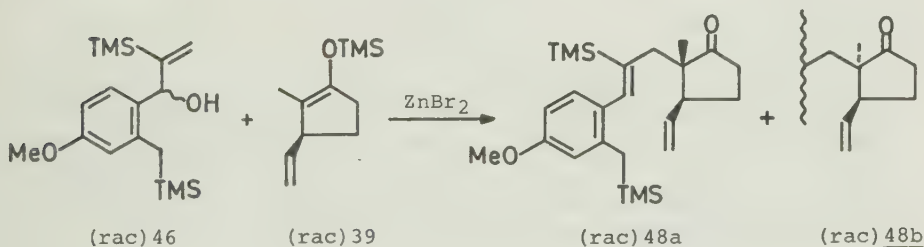
Der Ring D-Baustein (rac)39 wird durch 1,4-Addition eines gemischten Vinylcuprats an das vinologe System von 2-Methylcyclopenten-(2)-on 31 erhalten (s. Syntheschema S. 42). Diese Reaktion ist, da zahlreiche Hilfsreagentien notwendig sind, recht aufwendig. Zudem ist (rac)39 sehr hydrolyseempfindlich. Seine Darstellung in befriedigender Reinheit gelang daher erst nach etlichen Versuchen.

Die Verknüpfung der Ring A- und -D-Bausteine (rac)38 und (rac)39 verläuft mit nur geringer Diastereoselektivität. Es wird ein Gemisch der Disecosteroide (rac)40a und (rac)40b im Verhältnis 70:30% erhalten. Da der potentielle Nutzen dieser Synthese von der Stereoselektivität abhängt, mit der die einzelnen Chiralitätszentren in das Disecosteroid bzw. Steroidmolekül eingeführt werden können, mußte zunächst die diastereoselektive Darstellung der Disecosteroide wesentlich verbessert werden. Nach anfänglich unbefriedigenden Ergebnissen konnte dieses Ziel durch Einführung einer Trimethylsilylgruppe in den Ring D-Baustein erreicht werden. Die Reaktion von (rac)38 und (rac)47 liefert das diastereomerenreine Disecosteroid (rac)49a, dessen Konfiguration durch NMR-spektroskopischen Vergleich mit den chem. Verschiebungen angularer Methylgruppen in bekannten Verbindungen nachgewiesen werden konnte. Dagegen scheiterten Versuche, die vinylische Trimethylsilylgruppe in (rac)49a selektiv abzuspalten, um einen direkten Konfigurationsvergleich mit (rac)40a/b zu ermög-

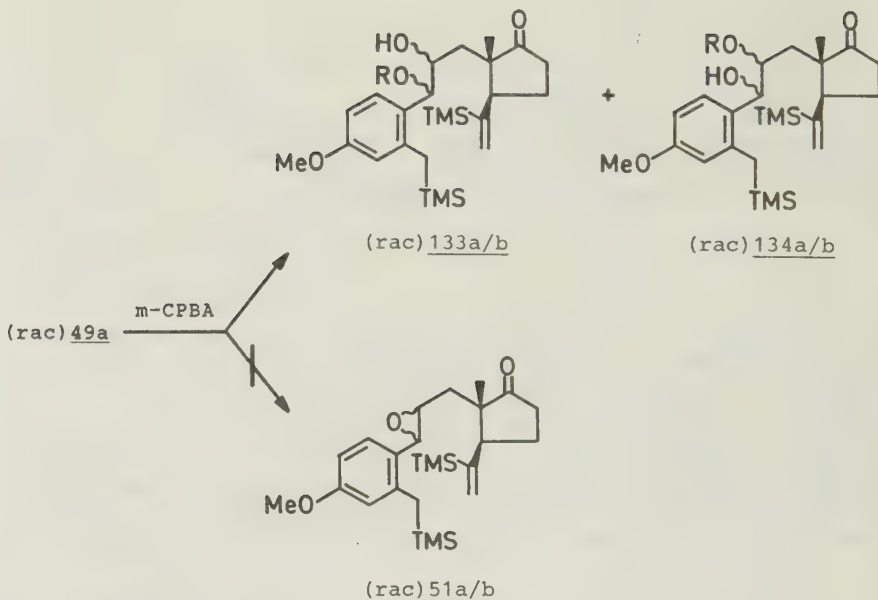
lichen.



Die Einführung der sperrigen Trimethylsilylgruppe in den Ring A-Baustein (in Analogie zu den Arbeiten von Quinkert et al.^(18,19)) führt zu keiner Erhöhung der Diastereoselektivität. Die unsubstituierten Disecosteroide (rac) 40a/b entsprechen in ihrem Diastereomerenverhältnis den substituierten Verbindungen (rac) 48a/b.

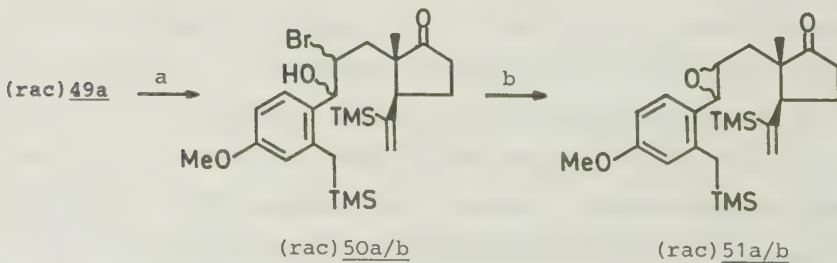


(rac) 49a sowie die analogen Verbindungen (rac) 40a/b und (rac) 48a/b haben sich trotz gegenteiliger Angaben von Magnus et al.⁽²⁵⁾ als stabile Substanzen erwiesen. Ebenfalls entgegen den Angaben dieser Autoren ist die direkte Epoxydierung von (rac) 40a/b und insbesondere (rac) 49a mit Persäuren offenbar undurchführbar. Trotz Pufferung mit säurebindenden Stoffen wird stets ein Gemisch der diastereomeren und regioisomeren β -Hydroxy-m-chlorbenzoate (rac) 133a/b und (rac) 134a/b gebildet. Das Epoxyd entsteht bei dieser Reaktion, wenn überhaupt, nur spurenmäßig.



R= 3-Chlorbenzoyl

Das als direkter Vorläufer für die Östronderivate dienende Epoxyd (rac) 51a/b konnte schließlich aus dem Bromhydrin (rac) 50a/b dargestellt werden. Beide Verbindungen sind nahezu diastereomerenrein (Diastereomerenverhältnis 95:5% bzw. 92:8%).



a: NBS/DMSO/H₂O/RT. b: K₂CO₃/MeOH/RT.

Dieses Ergebnis vervollständigt den Nutzen des in dieser Arbeit aufgezeigten Synthesewegs, da nach einem vollzogenen Ringschluß

praktisch nur eines der beiden möglichen 11-Hydroxyöstronmethyletherderivate entsteht. Die vorliegende Synthese ist nicht nur hinsichtlich einer Ausbeutesteigerung der Bromhydrine (rac)50a/b und damit der Epoxyde (rac)51a/b verbesserungsfähig, sondern läßt sich möglicherweise auch zu einer vollständig chiralen Darstellung ausbauen.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Arbeits- und Meßmethoden

Mit Metallorganylen wurde stets in ausgeheizten Apparaturen (Bunsenbrenner) unter Argon gearbeitet. Sofern für eine Reaktion wasserfreie Bedingungen notwendig waren, wurde ebenso verfahren, auch wenn dies nicht explizit vermerkt ist. Inerte Lösungsmittel wurden über Natrium, halogenierte und aprotische Lösungsmittel über Calciumhydrid, Alkohole über Magnesium und Amine über KOH getrocknet und anschließend destilliert. Als Schutzgas diente bei allen Versuchen Argon. Das verwendete Isohexan hatte einen Siedebereich von 58-62°C. Die Druckangaben (Siedepunkte) sind in mm Hg angegeben.

Apparatives:

Schmelzpunkte wurden auf einem Büchi Schmelzpunktapparat 510 bestimmt. Die Werte sind unkorrigiert. Zur Kugelrohrdestillation diente ebenfalls ein Gerät der Firma Büchi (GKR-50). Zur Erzeugung tiefer Temperaturen dienten zwei Ultra-Kryostaten (UK 30 DL, K 90 DW) des Messgeräte-Werks Lauda. Die chromatographische Reinigung von Rohprodukten erfolgte ausschließlich per Mitteldruckchromatographie (MPLC). Als Pumpe diente das Modell MD 80/100 der Firma Labomatic mit Pulsationsdämpfer. Zur Detektion diente ein UV-Spektralphotometer aus einem Analysenapparat (C4B) der Firma

Perkin-Elmer. Die verwendeten Glassäulen hatten eine Länge von 230 mm und einen Innendurchmesser von 20 mm (Reichelt-Chemietechnik). Sie wurden trocken mit ca. 50g Kieselgel Lichroprep Si 60/15-25 μ (Merck Art.-Nr. 9336) gepackt. Die Probenaufgabe erfolgte über ein Ventil mit Probenschleife.

Zur Gaschromatographie diente ein Gerät der Firma Varian (Modell 3700) mit FID. Es wurden gepackte 1/8"-Edelstahlsäulen mit verschiedenen stationären Phasen verwendet. Als Trägergas diente Stickstoff. (weitere Einzelheiten: s. Versuche).

Für die HPLC wurde ein Varian-5000 Flüssigkeitschromatograph verwendet. Die Detektion erfolgte mit einem UV-Filterphotometer (Wellenlänge für alle Chromatogramme: 240 nm). Verwendet wurden Edelstahlsäulen mit 4 mm Innendurchmesser und 250 bzw. 300 mm Länge. Als stationäre Phase diente unmodifiziertes (Lichrosorb Si 60/10 μ , Merck Art.-Nr. 9387) sowie modifiziertes Kieselgel (Polygosil 60-RP18/10 μ , Macherey-Nagel Art.-Nr. 71135).

IR-Spektren wurden auf einem Gerät der Firma Schimadzu (IR-400) aufgenommen, wobei Flüssigkeiten als Film und Feststoffe als KBr-Pressling gemessen wurden. Intensitäten: st= stark, m= mittel, schw= schwach.

Die Kernresonanzspektren wurden auf Geräten der Firma Bruker (WH-360 und AM-360) mit Aspekt-3000 Computern aufgenommen. Als Lösungsmittel diente in der Regel CDCl₃ mit externer Eichung. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten angegeben. Bei Protonen-Spektren werden folgende Abkürzungen der Kopplungsmuster verwendet: s= Singulett, d= Dublett, t= Triplett, q= Quartett, m= Multipltett. Die ¹³C-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen, die Anzahl der Substituenten der C-Atome wurden per DEPT-Spektrum bestimmt. Folgende Abkürzungen werden verwendet: prim.= primärer, sek.= sekundärer, tert.= tertiärer und quart.=

quartärer Kohlenstoff.

Massenspektren wurden auf einfach (Varian-MAT CH 7A) und doppelt fokussierenden (Finnigan-MAT 8222) Spektrometern aufgenommen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektronenstoß, die Probeneingabe direkt durch fraktionierte Verdampfung oder indirekt mittels Kapillar-GC.

7.2 Darstellung der Ring A-Bausteine

7.2.1 4-Methoxybenzoylchlorid 53

Ein Gemisch aus 500g (3,29 mol) p-Anissäure und 685g (5,76 mol) Thionylchlorid (destilliert) wird 3h unter Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110°C), wobei sich der Kolbeninhalt unter starker Gasentwicklung verflüssigt. Das überschüssige Thionylchlorid wird anschließend abgedampft (Rotationsverdampfer) und der Rückstand im einstufigen Ölpumpenvakuum über eine 30cm Vigreuxkolonne destilliert.

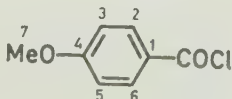
Ausbeute: 514,9g (91,8%).

Kp¹: 87-88°C; n_D²⁰: 1,5800

GC: 5% SE-30 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge 1,5m
Säulentemperatur: 160°C, Trägergasdruck: 12 PSI.

Retentionszeit: 1min 35sek.

¹H-NMR: (60 MHz, CCl₄) 3,87ppm (s; 3H) 7; 6,86ppm (d; J= 9Hz; 2H) 3,5; 7,97ppm (d; J= 9Hz; 2H) 2,6.



7.2.2 N-(3-Hydroxy-2-methylpropyl-(2))-4-methoxybenzamid 54

Zu einer mit einem Eis/Kochsalz-Kältebad gekühlten Lösung von 500g (5,61 mol) 2-Amino-2-methylpropanol-(1) in 1200ml Methylenchlorid (wasserfrei) tropft man innerhalb von 2½ h eine Lösung von 478,2g (2,805 mol) 4-Methoxybenzoylchlorid 53 in 1200ml Methylenchlorid (wasserfrei) so zu, daß die Temperatur zwischen 5 und 10°C gehalten wird. Man rührt die Suspension (KPG-Rührer) noch weitere 2h bei RT, nutscht das ausgefallene 2-Amino-2-methylpropanol-(1)-hydrochlorid ab, wäscht es zweimal mit je 500ml Methylenchlorid und dampft die vereinigten org. Phasen ein. Die zurückbleibende gelbe, sehr viskose Flüssigkeit wird direkt zur Herstellung von 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55 eingesetzt. Sie kristallisiert manchmal spontan nach einigen Tagen bei Raumtemperatur.

Ausbeute: 605,5g (96,8%).

Zur Reinigung des Rohprodukts läßt man eine bei Raumtemperatur gesättigte etherische Lösung mehrere Tage im Kühlschrank (4°C) stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, mit Pentan gewaschen und im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Fp: 49-51°C

HPLC: Säule: 300x6x4 mm, Füllmaterial: Polygosil 60-RP18/10µ, Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₃CN: 30/ MeOH: 30/ H₂O: 40 Vol%.

Retentionszeit: 2min 57sek.

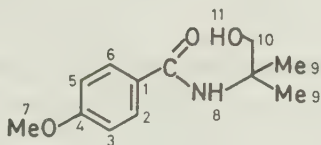
IR: (KBr-Pressling) 3300-3200cm⁻¹ (st; ν N-H, O-H), 1620cm⁻¹ (st; ν C=O), 1580-1540cm⁻¹ (ν C-N und δ C-N-H), 1250cm⁻¹ (st; ν C-OMe), 1030cm⁻¹ (m; ν ArO-Me), 840cm⁻¹ (st; δ C-H_{o.p.} 1,4-disubstituierter Aromat).

MS: (70eV, 90°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

223(M; 1%), 205(M-H₂O; 11%), 193(M-CH₂O; 31%), 192(M-CH₂OH;

100%), 152 (M-Me₂CCHO; 83%), 136 (4-Methoxybenzaldehyd; 66%), 135 (M-NHCCMe₂-CH₂OH; 100%), 107 (135-CO; 56%), 92 (107-Me; 46%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,412ppm (s; 6H) 9; 3,688ppm (d; J= 6,3Hz; 2H) 10; 3,853ppm (s; 3H) 7; 4,965ppm (t; J= 6,3Hz; 1H) 11; 6,141ppm (s(breit); 1H) 8; 6,853ppm (d; J= 9,3Hz; 2H) 5,3; 7,694ppm (d; J= 9,3Hz; 2H) 6,2.



54

7.2.3 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55

605g (ca. 2,7 mol) rohes N-(3-Hydroxy-2-methylpropyl-(2))-4-methoxybenzamid 54 werden mit 250ml Methylenchlorid (wasserfrei) versetzt. Unter Eiskühlung tropft man im Verlauf einer Stunde 482g (4,05 mol) Thionylchlorid so zu, daß die Temperatur unter 30°C bleibt. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur, gießt auf 1kg Eis (5l Becherglas) und macht die stark sauer reagierende trübe Lösung durch Zugabe von 1300ml 30%-iger NaOH unter Eiskühlung stark alkalisch (pH 14). Die org. Phase wird abgetrennt und die wässrige dreimal ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser, je einmal mit gesättigter NH₄Cl- und NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl wird im zweistufigen Ölpumpenvakuum über eine 45cm lange Vigreuxkolonne bzw. bei stärkerer Verschmutzung durch Nebenprodukte über entsprechende Füllkörperkolonnen destilliert.

Ausbeute: 479,2g (83,3%; bezogen auf 53). Farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit mit eigentümlichen Geruch.

$Kp^{0,006-7}$: 92-93°C; n_D^{20} : 1,5470

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m
Säulentemperatur: 180°C, Trägergasdruck: 29 PSI.

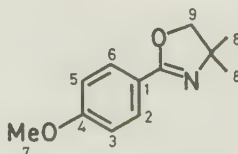
Retentionszeit: 1min 52sek.

IR: (Film auf KBr) 1640cm⁻¹ (st; ν C=N) , 1250cm⁻¹ (st; ν C-OMe) ,
1175/1170cm⁻¹ (st; δ C-Me₂) , 1060cm⁻¹ (st; ν C-O-C, 5-Ring Ether) ,
1030cm⁻¹ (st; ν ArO-Me) , 840cm⁻¹ (st; δ C-H_{ar}, 1,4-disubstituierter
Aromat).

MS: (70eV, 25°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

205(M; 17%), 190(M-Me; 100%), 175(M-CH₂O; 10%), 162(190-CO; 23%),
135(190-C₃H₅N; 11%), 134(162-C₂H₄; 39%), 133(4-Methoxybenzo-
nitril; 11%), 119(134-Me; 7%). Die Summenformeln der Fragment-
ionen wurden durch ein hochaufgelöstes Massenspektrum ermittelt.

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,377ppm (s; 6H) 8; 3,833ppm (s; 3H) 7;
4,077ppm (s; 2H) 9; 6,894ppm (d; J= 9,0Hz; 2H) 3,5; 7,877ppm (d;
J= 9,0Hz; 2H) 2,6.



55

7.2.4 2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 56 (Variante a)

Zu 845ml einer 0,95 molaren etherischen Phenyllithiumlösung (0,8 mol)^(73,76) tropft man unter Schutzgas innerhalb von 20 min eine Lösung von 149,6g (0,73 mol) 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55 in 75ml Ether (wasserfrei) zu. Durch Kühlung mit einem Wasserbad wird die Temperatur auf etwa 25°C gehalten. Die entstehende dunkelrote, fast schwarze Lösung wird 3h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend innerhalb von 30 min zu einer

eisgekühlten und intensiv gerührten Lösung von 207,2g (1,46 mol) Methyljodid in 290ml Ether (wasserfrei) getropft. Man rührt noch 30 min bei Raumtemperatur und versetzt unter Eiskühlung mit 250ml Wasser. Nach Abtrennung der organischen Phase wäscht man diese zweimal mit Wasser, extrahiert die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit Isohexan und dampft die vereinigten org. Phasen ein. Das Rohprodukt wird über eine 30cm Füllkörperkolonne (Raschig-ringe 3x3 mm) mit Kolonnenkopf im zweistufigen Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 144,5g (90,4%). Das Produkt ist geringfügig (je 2%) durch Edukt 55 und 2-(2-Ethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 61 verunreinigt.

Kp^{0,006}: 83-84°C; n_D²⁰: 1,5423

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 190°C, Trägergasdruck: 29 PSI.

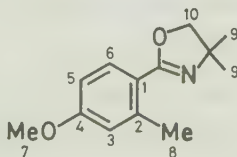
Retentionszeiten: 55: 1min 30sek,
56: 1min 58sek,
61: 2min 7sek.

IR: (Film auf KBr) 1640cm⁻¹ (st; ν C=N), 1250cm⁻¹ (st; ν C-OMe), 1170cm⁻¹ (m; δ C-Me₂), 1060cm⁻¹ (st; ν C-O-C 5-Ring Ether), 1030cm⁻¹ (st; ν ArO-Me), 880/820cm⁻¹ (m; δ C-H_{oop} 1,2,4-trisubst. Aromat).

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

220(M+1; 16%), 219(M; 91%), 204(M-Me; 100%), 189(M-CH₂O; 10%), 176(204-CO; 57%), 174(204-CH₂O; 30%), 148(176-C₂H₄; 65%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,366ppm (s; 6H) 9; 2,555ppm (s; 3H) 8; 3,800ppm (s; 3H) 7; 4,022ppm (s; 2H) 10; 6,694-6,739ppm (m; 2H) 3,5; 7,698-7,735ppm (m; 1H) 6.



Massenspektren der bei falscher Reaktionsführung entstehenden Hauptnebenprodukte (s. Abschnitt 4.1.2):

a) 2-(2-Ethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 61

(70eV, Einlaß: Kapillar-GC) M/e; rel. Intensität

233(M; 100%) , 218(M-Me; 60%) , 190(218-CO; 24%) , 178(M-Me₂C=CH; 18%) , 177(M-Me₂C=CH₂; 12%) , 162(190-C₂H₄; 47%) , 147(162-Me; 26%) .

b) Als weiteres Nebenprodukt (in geringerer Menge als 61) entsteht 2-(2-Isopropyl-4-methoxy-6-ethyl)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 62.

(70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

275(M; 27%) , 260(M-Me; 4%) , 246(M-C₂H₅; 15%) , 232(M-CHMe₂; 100%) , 219(M-Me₂C=CH₂; 7%) , 204(232-CO; 6%) , 189(204-Me; 3%) , 178(M-C₃H₇NO; 9%) .

Anmerkungen:

Die Zugabe des lithiierten Oxazolins zur Methyljodidlösung erfolgt am besten mit einem Überleitungssystem, bestehend aus zwei Septa mit 1/8" Edelstahlrohren, die mit etwas PVC-Schlauch verbunden sind. Den notwendigen Überdruck erzielt man mit einem argongefüllten Luftballon. Auf keinen Fall darf umgekehrt verfahren werden, d.h. das Methyljodid darf nicht zum metallierten Oxaolin gegeben werden, da in diesem Fall beträchtliche Mengen an 61 sowie höheren Homologen entstehen.

Da das bei der Destillation zuerst übergehende Biphenyl (aus der Phenyllithiumdarstellung) den Kühler zusetzt, ist es ratsam zunächst mit einem einfachen Liebigkühler und anschließend mit einem Kolonnenkopf zu arbeiten.

7.2.4.1 2-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 56
(Variante b)

508ml einer 1,3 molaren n-Butyllithiumlösung in Ether^(75,76) (0,66 mol) werden mit einem Eisbad auf 5°C abgekühlt. Man tropft im Verlauf von 20 min eine Lösung von 123g (0,6 mol) 55 in 240ml Ether so zu, daß die Temperatur unter 15°C bleibt. Die tiefrote Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zu einer intensiv gerührten Lösung von 170,4g (1,2 mol) Methyljodid in 240ml Ether im Verlauf von 30 min unter Eiskühlung gegeben. Weitere Aufarbeitung: s. Variante a).

Ausbeute: 120,0g (91,3%).

Anmerkungen:

Das Produkt ist nach der destillativen Reinigung neben je 2% Edukt 55 und Ethyloxazolin 61 mit weiteren höhersiedenden Verbindungen verunreinigt (2-3%), die bei Verwendung von Phenyllithium nicht auftreten. Dafür entfällt die lästige Abtrennung des Biphenyls.

7.2.5 2-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 57

Zu einer mit einem Eisbad auf 5°C gekühlten Lösung von 109,5g (0,5 mol) 56 in 250ml Ether (wasserfrei) tropft man im Verlauf von 75 min 550ml einer 1,0 molaren etherischen Phenyllithiumlösung (0,55 mol)^(75,76) so zu, daß die Temperatur zwischen 5 und 6°C gehalten wird. Die tiefrote Lösung wird weitere 75 min im Eisbad bei 3-4°C gerührt und anschließend unter weiterer Eiskühlung innerhalb von 45 min zu einer eisgekühlten, intensiv gerührten Lösung von 81,5g (0,75 mol) Trimethylchlorsilan in 500ml Ether (wasserfr.) gegeben. Man rührt die orange bis gelbe Lösung

noch 15 min bei Raumtemperatur, gibt unter Eiskühlung 250 ml einer 2N NaOH-Lösung zu und rührt, bis das ausgeschiedene rot-braune Hydrochlorid in Lösung gegangen ist (ca.15 min). Die org. Phase wird abgetrennt, die wässrige dreimal ausgeethert und die vereinigten org. Phasen eingedampft. Das orangefarbene Rohprodukt wird über eine 30cm lange, mit Maschendrahttringen (3x3 mm) aus Edelstahl gefüllte Kolonne im zweistufigem Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 118,7g (81,5%). Farblose Flüssigkeit.

$K_p^{0,005}$: 88-89°C; n_D^{20} : 1,5267

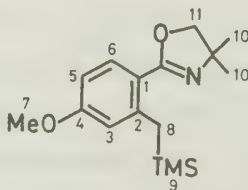
GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 205°C, Trägergasdruck: 30 PSI.

Retentionszeit: 2min 5sek

IR: (Film auf KBr) 1640cm⁻¹ (st; ν C=N), 1240cm⁻¹ (st; ν C-OMe), 1050cm⁻¹ (st; ν C-O-C 5-Ring Ether), 1020cm⁻¹ (st; ν ArO-Me), 840cm⁻¹ (st; ν Si-Me).

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität
291(M; 23%), 276(M-Me; 100%), 248(276-CO; 4%), 220(276-Me₂C=CH₂; 14%), 204(276-CH₂SiMe₂; 31%), 73(SiMe₃; 95%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) -0,047ppm (s; 9H) 9; 1,336ppm (s; 6H) 10; 2,744ppm (s; 2H) 8; 3,774ppm (s; 3H) 7; 3,973ppm (s; 2H) 11; 6,533ppm (d; J= 2,75Hz; 1H) 3; 6,609ppm (dd; J_{H5, H6} = 8,80Hz, J_{H5, H3} = 2,75Hz; 1H) 5; 7,706ppm (d; J= 8,80Hz; 1H) 6.



Anmerkungen:

Das metallierte Oxazolin muß zu einem Überschuß von Trimethyl-

chlorsilan gegeben werden. Bei umgekehrter Zugabe entstehen beträchtliche Mengen an höher silylierten Substanzen, insbesondere von 2-(2-(bis-Trimethylsilyl)methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 63 (bis zu 20%). Für die Zugabe ist die beschriebene (s.Abschnitt 7.2.4) Apparatur verwendet worden. n-Butyllithium ist ebenfalls geeignet, liefert aber unreinere Produkte als Phenyllithium.

Analytische Daten des bei falscher Reaktionsführung entstehenden Hauptnebenprodukts 2-(2-(bis-Trimethylsilyl)methyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 63 :

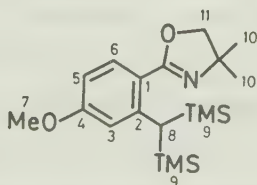
Kp^{0,009}: 97-100°C

GC: (Bedingungen s.o.) Retentionszeit: 2min 45sek.

MS: (70eV, 30°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

363(M; 92%), 348(M-Me; 46%), 291(M-CH₂SiMe₂; 10%), 290(M-SiMe₃; 20%), 276(348-CH₂SiMe₂; 100%), 204(M-CH(TMS)₂; 10%), 73(TMS; 97%)

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,007ppm (s; 18H) 9; 1,312ppm (s; 6H) 10; 3,428ppm (s; 1H) 8; 3,767ppm (s; 3H) 7; 3,950ppm (s, 2H) 11; 6,542ppm (dd; J_{H3, H5} = 2,70Hz, J_{H3, H6} = 0,75Hz; 1H) 3; 6,564ppm (dd; J_{H5, H6} = 8,30Hz, J_{H5, H3} = 2,70Hz; 1H) 5; 7,601ppm (dd; J_{H6, H5} = 8,30Hz, J_{H6, H3} = 0,75Hz; 1H) 6.



63

Massenspektren weiterer, bei falscher Reaktionsführung entstehender Nebenprodukte

Neben dem Hauptnebenprodukt 63 können GC/MS-spektroskopisch noch

folgende Substanzen nachgewiesen werden:

a) 2-(2-Trimethylsilyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 64 (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

277(M; 5%), 262(M-Me; 100%), 246(M-OMe; 3%), 221(M-Me₂C=CH₂; 6%),
206(262-Me₂C=CH₂; 5%), 190(M-CH₂SiMe₂; 33%), 175(190-Me; 4%),
149(C₆H₅-TMS; 5%), 147(175-CO; 4%), 73(TMS; 10%).

b) 2-(2-(1-Trimethylsilyl)ethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 65 (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

305(M; 21%), 290(M-Me; 100%), 234(290-Me₂C=CH₂; 22%), 218(290-CH₂SiMe₂; 22%), 73(TMS; 10%), 59(HSiMe₂; 6%).

c) 2-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy-6-trimethylsilyl)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 66 (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

363(M; 3%), 348(M-Me; 100%), 290(M-TMS; 75%), 276(348-CH₂SiMe₂; 8%), 235(290-Me₂C=CH; 9%), 218(290-CH₂SiMe₂; 3%), 73(TMS; 50%).

7.2.6 N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumjodid 58

Ein Gemisch aus 58,2g (0,2 mol) 57 und 42,6g (0,3 mol) Methyljodid in 100ml Nitromethan wird über Nacht unter Inertgasatmosphäre auf 70°C (Badtemperatur) erwärmt. Zur heißen Lösung (hellbraun) gibt man 290ml Ether bis Trübung eintritt und kühlt die Suspension 3h im Tiefkühlschrank (-20°C). Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht, mit ca. 750ml Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Ausbeute: 80,4g (92,8%) weiße Kristalle, die unter Lichtausschluß aufbewahrt werden. Aus der Mutterlauge fallen weitere 4,9g einer unreineren, gelben Kristallfraktion aus, die analog aufgearbeitet werden und sich ebenfalls zur Synthese des Aldehyds 37 eignen.

Gesamtausbeute: 85,3g (98,5%).

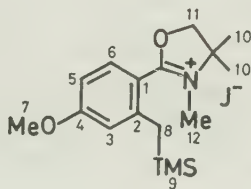
Fp: 135-6°C

HPLC: Säule: 300x6x4 mm, Füllmaterial: Polygosil 60-RP18/10µ,
Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: MeCN: 30/ MeOH: 30/
H₂O: 40 Vol%.

Retentionszeit: 1min 31sek

IR: (KBr-Pressling) 1640cm⁻¹ (st; ν C=N)

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,000ppm (s; 9H) 9; 1,836ppm (s; 6H) 10;
2,191ppm (s; 2H) 8; 3,439ppm (s; 3H) 12; 3,856ppm (s; 3H) 7;
5,082ppm (s; 2H) 11; 6,645ppm (d; J = 2,50Hz; 1H) 3; 6,878ppm (dd;
J_{HS,HS} = 8,85Hz, J_{HS,HS} = 2,50Hz; 1H) 5; 8,077ppm (d; J = 8,85Hz;
1H) 6.



58

7.2.7 2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzaldehyd 37

Zu einer mit einem Wasserbad gekühlten Suspension bzw. teilweisen Lösung von 173,2g (400 mmol) 58 in 400ml abs. Ethanol gibt man unter Rühren in 5-6 Portionen 10,0g (264 mmol) Natriumborhydrid innerhalb von 40 min zu. Die Suspension erwärmt sich unter Gasentwicklung auf ca. 25°C und bildet gegen Ende der Zugabe eine klare Lösung. Man rührt noch eine Stunde bei Raumtemperatur, gibt 480ml einer 25%-igen Essigsäure zu und rührt erneut eine Stunde bei RT. Die Lösung wird mit 3l Wasser versetzt und die entstehende Emulsion sechsmal mit Isohexan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden eingedampft und die zurückbleibende gelbe Flüssigkeit über eine 30cm Drehbandkolonne im zweistufigen Öl-

pumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 52,4g (59,0%) einer farblosen Flüssigkeit, die sich beim Lagern (RT) langsam gelb färbt.

Kp^{0,01}: 89-90°C

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Fp: 217-8°C (aus Ethanol/Aceton).

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 210°C, Trägergasdruck: 30 PSI

Retentionszeit: 60sek

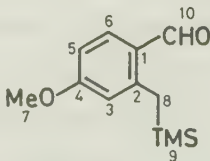
IR: (Film auf KBr) 1690cm⁻¹ (st; ν C=O)

MS: (70eV, 60°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

223(M+1; 13%), 222(M; 67%), 207(M-Me; 98%), 191(M-OMe; 18%), 149(M-TMS; 53%), 148(M-HSiMe₃; 37%), 73(TMS; 100%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,000ppm (s; 9H) 9; 2,675ppm (s; 2H) 8; 3,836ppm (s; 3H) 7; 6,533ppm (d; J= 3,0Hz; 1H) 3; 6,740ppm (dd; J_{H5,H6}= 9,0Hz, J_{H5,H3}= 3,0Hz; 1H) 5; 7,691ppm (d; J= 9,0Hz; 1H) 6; 10,007ppm (s; 1H) 10.

¹³C-NMR: (90 MHz, CDCl₃) -1,3ppm (prim., 9); 24,2ppm (sek., 8); 55,4ppm (prim., 7); 110,2ppm (tert., 5); 115,3ppm (tert., 3); 126,8ppm (quart., 1); 135,5ppm (tert., 6); 147,3ppm (quart., 2); 163,5ppm (quart., 4); 191,4ppm (tert., 10).



37

Anmerkungen:

Macht man das Reaktionsgemisch, welches man nach Reduktion von 58 mit NaBH₄ erhält mit Natronlauge stark alkalisch und arbeitet auf, so lassen sich gaschromatographisch (Bedingungen s.o.) folgende Reaktionsprodukte nachweisen:

60sek: 2-Trimethylsilyl-4-methoxybenzaldehyd 37

2min 16sek: N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-
4,4-dimethyloxazolidin 71

3min 27sek: N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxy)ethyl-2-trimethyl-
silylmethyl-4-methoxybenzylamin 72

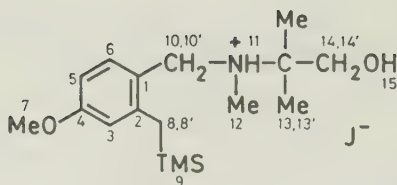
71 wäre also an dieser Stelle isolierbar. Bei Säurezugabe reagiert es rasch zu 37. Während der Extraktionen mit Isohexan fällt häufig ein weißer Feststoff aus, bei dem es sich um das Hydrojodid von 72 (N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxy)ethyl-2-trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylammoniumjodid 72 x HJ) handelt. Man filtriert den Feststoff zwischen den Extraktionen ab und wäscht ihn anschließend mit Isohexan, oder man bringt ihn durch Zugabe weiterer Wassermengen in Lösung. Durch Aussalzen der nach den Extraktionen vorliegenden wässrigen Phase läßt sich das Benzylammoniumjodid nach Abnutschen und Waschen mit wenig Wasser sowie Isohexan gewinnen. 45,5g (26%) sind beim angegebenen Ansatz nach Trocknung erhalten worden, wobei kein Wert auf vollständige Isolation gelegt wurde. Durch Behandlung des Benzylammoniumjodids mit 4N NaOH, Extraktion mit Isohexan und Eindampfen, läßt sich 72 als farbloses Öl gewinnen.

Analytische Daten:

a) Benzylammoniumjodid 72 x HJ

Fp: 96-98°C. Weiße, nadelförmige Kristalle.

¹H-NMR: (360 MHz, DMSO-D₆) 0,00ppm (s; 9H) 9; 1,34ppm (s; 3H) 13; 1,43ppm (s; 3H) 13'; 2,22ppm (AB; J= 14,0Hz; 1H) 8; 2,39ppm (AB; J= 14,0Hz; 1H) 8' ; 3,34ppm (s; 3H) 12; 3,58-3,67ppm (m; 1H) 14; 3,77ppm (s; 3H) 7; 3,78-3,93ppm (m; 2H) 14'/ 10; 4,45ppm (AB; J= 12,0Hz; 1H) 10'; 5,87-5,95ppm (m; 1H) 15; 6,62ppm (d; J=2,5Hz; 1H) 3 ; 6,74ppm (dd; J_{H5, H6} = 8,5Hz, J_{H5, H3} = 2,5Hz; 1H) 5; 7,36ppm (d; J= 8,5Hz; 1H) 6; 8,35-8,49ppm (m; 1H) 11.



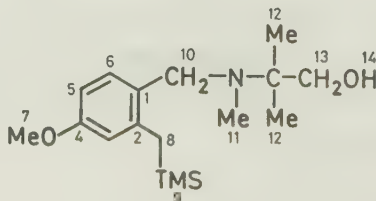
72 x HJ

b) Benzylamin 72

MS: (70eV, 40°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

309(M; 2%) , 278(M-CH₂OH; 22%) , 207(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylkation; 100%), 192(207-Me; 4%), 134(207-TMS; 4%), 73 (TMS; 45%).

¹H-NMR: (360MHz, CDCl₃) 0,03ppm (s; 9H) 9; 1,15ppm (s; 6H) 12; 2,06ppm (s; 3H) 11; 2,19ppm (s; 2H) 8; 3,42ppm (s; 2H) 10,13; 3,43ppm (s; 2H) 10,13; 3,71ppm (s; 3H) 7; 6,54ppm (d; J= 2,5Hz; 1H) 3; 6,64ppm (dd; J_{H5, H6} = 8,5Hz, J_{H5, H3} = 2,5Hz; 1H) 5; 7,20ppm (d; J= 8,5Hz; 1H) 6.



72

7.2.8 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylalkohol 38 (Variante a)

Zu einer unter Schutzgas stehenden Suspension von 2,91g (0,12 g-Atom) Magnesiumspänen in 15ml THF (wasserfrei) gibt man ca. 15ml einer Lösung von 13,34g (125 mmol) Vinylbromid in 65ml THF. Man erwärmt auf Rückfluß, gibt etwas 1,2-Dibromethan zu und

kühlt, nachdem die Bildung des Vinylmagnesiumbromids gründlich eingesetzt hat, mit einem Wasserbad auf etwa 40°C. Die restliche Vinylbromidlösung wird im Verlauf von 40 min so zugegeben, daß die Temperatur zwischen 30 und 40°C gehalten wird. Mit einem Wasserbad wird die braune Lösung anschließend auf 40°C erwärmt, bis das Magnesium vollständig in Lösung gegangen ist (ca. 45 min/gegebenenfalls zusätzlich etwas Vinylbromid zugeben). Zur Vinylmagnesiumbromidlösung tropft man unter Eisbadkühlung eine Lösung von 22,2g (100 mmol) 37 in 50ml THF so zu, daß die Temperatur unter 10°C bleibt (30 min). Man rührt die grün-graue Lösung über Nacht bei RT, zieht das THF am Rotationsverdampfer ab und nimmt den Rückstand in 100ml Ether auf. Zu der etherischen Suspension gibt man langsam 13ml Wasser, wobei aus der zunächst trüben eine klare, gelbe Lösung mit weißem, schleimigen Bodensatz entsteht. Die org. Phase wird abdekantiert und der Rückstand zweimal mit Ether digeriert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 23,8g (95,2%). Oranges Öl.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10µ, Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 96/ MeCN: 4 Vol%.

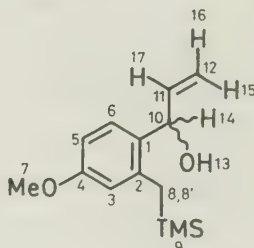
Retentionszeit: 5min 5sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

250(M; 18%), 235(M-Me; 21%), 217(235-H₂O; 32%), 202(217-Me; 10%), 160(217-CH₂SiCH₃; 77%), 159(217-SiMe₂; 56%), 145(217-CH₂SiMe₂; 52%), 129(160-OMe; 29%), 73(TMS; 100%), 45(H₂SiMe; 31%).

¹H-NMR: (360MHz, CDCl₃) 0,052ppm (s; 9H) 9 ; 1,849ppm (d; J= 4,30Hz; 1H) 13 ; 2,162ppm (AB; J= 13,90Hz; 1H) 8 ; 2,260ppm (AB; J= 13,90Hz; 1H) 8' ; 3,777ppm (s; 3H) 7 ; 5,219ppm (dt; J_{H16, H17}= 10,35Hz, J_{H16, H15, H14}= 1,60Hz; 1H) 16; 5,281-5,330ppm (m; 1H) 14; 5,366ppm (dt; J_{H15, H17}= 17,05Hz, J_{H15, H16, H14}= 1,60Hz; 1H) 15;

6,051ppm (ddd; $J_{H17,H15} = 17,05\text{Hz}$, $J_{H17,H16} = 10,35\text{Hz}$, $J_{H17,H14} = 5,00\text{Hz}$; 1H) 17 ; 6,547ppm (d; $J = 2,70\text{Hz}$; 1H) 3 ; 6,665ppm (dd; $J_{H5,H6} = 8,55\text{Hz}$, $J_{H5,H3} = 2,70\text{Hz}$; 1H) 5 ; 7,295ppm (d; $J = 8,55\text{Hz}$; 1H) 6.



(rac) 38

Anmerkungen:

Der Allylalkohol 38 wird, da er den HPLC-Chromatogrammen und NMR-Spektren zufolge nur geringfügig verunreinigt ist, als Rohprodukt zur Synthese der Disecosteroide eingesetzt. Bei der hier angewendeten Hydrolyse mit Wasser nach Fieser⁽⁴⁶⁾ ist darauf zu achten, daß auf keinen Fall zu große Wassermengen genommen werden, da sonst Emulsionen entstehen. Das Rohprodukt wird über etwas wasserfreiem K_2CO_3 aufbewahrt.

7.2.8.1 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallyl-alkohol 38 (Variante b)

52ml (36,4 mmol) einer 0,70 molaren Lösung von Vinyl-lithium⁽⁷⁶⁾ (s. Abschnitt 7.5.9) in Ether werden im Verlauf einer Stunde zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 6,66g (30 mmol) 37 in 30ml Ether so zugetropft, daß die Temperatur unter -55°C bleibt. Man läßt über Nacht im Kühlbad auf Raumtemperatur erwärmen (rote Lösung) und versetzt unter Kühlung langsam mit 20ml Wasser. Die wässrige Phase wird abgetrennt und zweimal ausgeethert. Die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit Wasser ge-

waschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7,25g (96,6%). Gelbes Öl.

Das Rohprodukt ist gegenüber Variante a) wesentlich stärker verunreinigt. Es enthält Biphenyl sowie weitere nicht identifizierte Substanzen.

7.2.9 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilylallylalkohol 46

120 mmol einer 1-Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid-Lösung in 80ml THF (aus 2,91g (0,12 g-Atom) Mg und 22,4g (125 mmol) 1-Trimethylsilylvinylbromid 105 / s. Abschnitt 7.2.8) werden mit einem Eisbad auf ca. 7°C abgekühlt, wobei viel weißer Feststoff ausfällt. Innerhalb von 35 min tropft man eine Lösung von 22,2g (100 mmol) 37 in 50ml THF so zu, daß die Temperatur unter 10°C bleibt. Man rührt über Nacht bei RT (gelbe Lösung mit weißem Feststoff), dampft das THF ab und nimmt den Rückstand in 100ml Ether auf. Das Magnesiumalkoholat wird durch vorsichtige Zugabe von 13ml Wasser hydrolysiert, die org. Phase abdekantiert und die zurückbleibenden Magnesiumsalze zweimal mit Ether digeriert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 30,5g (94,7%). Gelbes Öl.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10µ, Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 90/ Cyclohexan: 10 Vol%.

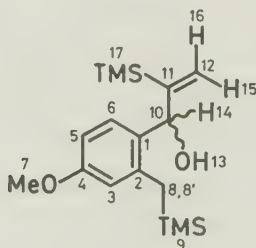
Retentionszeit: 5min 27sek

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

322(M; 9%), 232(M-(TMS-OH); 18%), 223(M-(TMS-C=CH₂); 72%), 217(232-Me; 74%), 207(232-C=CH; 33%), 201(232-OMe; 10%), 159(217-SiMe₂; 19%), 158(217-HSiMe₂; 20%), 149(223-HSiMe₂; 17%), 75(C₆H₅; 41%), 73(TMS; 100%), 59(HSiMe₂; 15%), 45(H₂SiMe; 33%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,045ppm (s; 9H) 9,17; 0,051ppm (s; 9H) 9,17 ; 1,66-1,78ppm (s(?)breit; 1H) 13 ; 2,093ppm (AB; J= 14,1Hz; 1H)8; 2,155ppm (AB; J= 14,1Hz; 1H) 8'; 3,768ppm (s; 3H) 7; 5,427-5,446ppm (m ; 1H) 14 ; 5,530ppm (dd ; J_{H16, H15} = 2,5Hz, J_{H16, H14} = 0,8Hz; 1H) 16; 5,673ppm (dd; J_{H15, H16} = 2,5Hz, J_{H15, H14} = 0,8Hz; 1H) 15; 6,531ppm (d; J= 2,7Hz; 1H) 3; 6,634ppm (dd; J_{H5, H6} = 8,6Hz, J_{H5, H3} = 2,70Hz; 1H) 5; 7,219ppm (d; J= 8,6Hz; 1H) 6.

¹³C-NMR: (90 MHz, CDCl₃) -1,05ppm (prim., 9); -0,77ppm (prim., 17); 23,33ppm (sek., 8); 55,03ppm (prim., 7); 73,57ppm (tert., 10); 109,57ppm (tert., 5); 114,64ppm (tert., 3); 124,92ppm (sek., 12); 128,76ppm (tert., 6); 131,70ppm (quart., 1); 140,04ppm (quart., 2); 154,04ppm (quart., 11); 158,54ppm (quart., 4).



(rac) 46

Anmerkungen:

Da das Rohprodukt chromatographisch und spektroskopisch bereits recht sauber ist, ist es ohne weitere Reinigung zur Synthese der Disecosteroide eingesetzt worden. Weitere Anmerkungen: s. Abschnitt 7.2.8.

7.3 Darstellung der Ring D-Bausteine

7.3.1 (rac) 2-Methyladipinsäurediethylester 83(47)

Aus 12,65g (0,55 g-Atom) krustenfreiem Natrium stellt man durch Aufschmelzen in 600ml Toluol (trocken) und hochtourigem Rühren

eine Natriumsuspension her. Man läßt die Suspension bei ausgeschaltetem Rührer auf 90°C abkühlen, gibt etwa die Hälfte von 101,1g (0,5 mol) Adipinsäurediethylester 82 auf einmal zu, erwärmt unter Rühren auf Rückfluß und tropft innerhalb von 10 min den restlichen Ester zu. Unter Wasserstoffentwicklung bildet sich im Verlauf einer Stunde eine hellgelbe bis gelbe zähe Masse, zu der man anschließend innerhalb von 10 min 78,1g (0,55 mol) Methyljodid (trocken) gibt. Die Suspension wird dabei wieder leicht rührbar. Nach 15 min Rückfluß versetzt man innerhalb von 5 min mit 50ml abs. Ethanol, erhitzt weitere 5h auf Rückfluß (90°C) und läßt abkühlen. Das ausgeschiedene Natriumjodid wird durch Zugabe von 100ml Wasser gelöst, die hellgelbe org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden eingedampft und der Rückstand über eine 30cm Vigreuxkolonne im einstufigem Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 95,1g (88,1%).

Kp^{0,2}: 79-81°C, n_D^{20} : 1,4283 (Lit.⁽⁴⁷⁾: 1,431)

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 145°C, Trägergasdruck: 30 PSI.

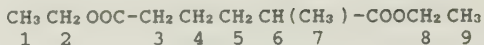
Retentionszeit: 2min 45sek

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

171(M-OEt; 83%), 143(M-COOEt; 71%), 142(143-H; 65%), 129(143-CH₂; 49%), 115(129-CH₂; 50%), 102(Et-COOEt; 100%), 97(2-Methylcyclopentanon-kation; 62%), 73(COOEt; 54%), 69(C₅H₉; 84%), 41(C₃H₅; 38%). Ein Molekülion (m/e= 216) läßt sich nur bei 30eV und starker Verstärkung nachweisen.

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,038ppm(d; J= 7,0Hz; 3H) 7; 1,135ppm(t; J= 7,0Hz; 3H) 9; 1,140ppm(t; J= 7,0Hz; 3H) 1; 1,272-1,382ppm(m; 1H) 5; 1,427-1,631(m; 3H) 4,5; 2,184ppm(t; J= 7,0Hz; 2H) 3;

2,317ppm (sextett; J= 7,0Hz; 1H) 6; 4,003ppm (q; J= 7,0 Hz;2H) 8;
4,010ppm (q; J= 7,0Hz; 2H) 2.



(rac)83

Anmerkungen:

Zur Herstellung der Natriumsuspension verwendet man am besten einen Dimroth-Kühler mit Metallwendel, den man vor Zugabe des Methyljodids gegen einen Intensivkühler austauscht. Da das bei der Reaktion entstehende Carbanion 86 des Cyclopentanon-2-carbonsäureethylesters eine zähe Suspension bildet, muß man einen sehr wirksamen KPG-Rührer (am besten mit Edelstahlflügeln) verwenden. Zum Erhitzen ist unbedingt ein Heizbad zu verwenden. Bei einem Heizpilz brennt die zähe Suspension regelrecht fest, wodurch die Ausbeute stark verringert und das Produkt wesentlich unreiner wird. Da das Rohprodukt häufig schon hinreichend rein ist, kann man es oft auch ohne Destillation für die folgenden Schritte verwenden.

7.3.2 (rac) 2-Methyladipinsäure 84

Zu einer Lösung von 216g (1 mol) (rac)83 in 380ml Ameisensäure gibt man unter Rühren 125ml 37%-ige Salzsäure. Man erwärmt das dunkelrote Reaktionsgemisch 75 min auf 120°C (Badtemperatur) und destilliert das entstehende Ameisensäureethylester/Ameisensäure/HCl/Wasser-Gemisch kontinuierlich über eine 30cm Vigreuxkolonne ab. Anschließend gibt man erneut 125ml 37%-ige Salzsäure zu, erhöht die Badtemperatur auf 135°C und destilliert weitere zwei Stunden das übergehende Gemisch kontinuierlich ab. Nach Abkühlen und Eindampfen des Reaktionsgemisches beginnt die zurückbleibende braune Flüssigkeit nach einiger Zeit zu kristallisieren und wird

zu einer grau-weißen kompakten Masse, die direkt zur Darstellung des (rac) 2-Methylcyclopentanons (rac)85 eingesetzt wird.

Ausbeute (Rohprodukt): 157,5g (98,3%).

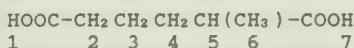
Zur weiteren Reinigung ist eine Rohproduktprobe zunächst kugelfrohrdestilliert (150°C/0,005 Torr) und das Destillat (hellgelbe Kristalle) aus Pentan/Ether (60:40 Vol%) umkristallisiert worden. Nach 24-stündigem Stehen bei -20°C werden die ausgefallenen weißen Kristalle abgenutscht, mit Pentan gewaschen und im Vakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Fp: 54-55°C (Lit.⁽⁴⁷⁾: 57°C).

MS: (70eV, 80°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

114(M-HCOOH; 83%), 100(M-CH₃COOH; 23%), 97(2-Methylcyclopentanone; 20%), 87((CH₂)₃COOH; 30%), 83(97-CH₂; 19%), 74(CH₃CH₂COOH; 100%), 73(74-H; 71%), 69(97-CO; 65%), 55(C₄H₇; 65%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,230ppm (d; J= 7,0Hz; 3H) 6; 1,457-1,607ppm (m; 1H) 4; 1,637-1,832ppm (m; 3H) 3,4; 2,398ppm (t; J= 7,0Hz; 2H) 2; 2,505ppm (sextett; J= 7,0Hz; 1H) 5; ca. 10,3-11.6ppm (sehr breites, flaches Signal; ca. 1H) 1,7.



(rac)84

7.3.3 (rac) 2-Methylcyclopentanon 85

In einem 250ml Rundkolben mit Destillationsbrücke wird ein Gemisch aus 157,5g (0,98 mol) roher (rac) 2-Methyladipinsäure 84 und 12,6g (0,04 mol) Bariumhydroxyd x 8H₂O mit einem Luftbad auf 270-290°C so lange erwärmt, bis kein Destillat mehr übergeht (ca.3h). Die wässrige Phase des Destillats wird abgetrennt, zweimal ausgeethert und die vereinigten org. Phasen mit etwa dem

gleichen Volumen Ether verdünnt. Diese werden mit 25ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und der entstehende voluminöse Niederschlag durch Zugabe von möglichst wenig Wasser (ca. 80ml) gelöst. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wird die organische Phase erneut mit 25ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Die gesamten wässrigen Phasen werden gegebenenfalls durch Zugabe von etwas KOH stark alkalisch gemacht und dreimal ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, der Ether abdestilliert und der Rückstand im Vakuum über eine 30cm Drehbandkolonne destilliert.

Ausbeute: 77,7g (79,3%). Die Ausbeute ist auf den zur Synthese von (rac) 2-Methyladipinsäure eingesetzten Diethylester (rac) 83 (1 mol) bezogen.

Kp^{45} : 72°C, Kp^{51} : 75-76°C.

n_D^{20} = 1,4347 (Lit.⁽⁴⁷⁾: 1,435).

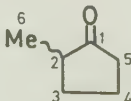
GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 80°C, Trägergasdruck: 25 PSI.

Retentionszeit: 1min 4sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

98 (M; 92%), 83 (M-Me; 20%), 70 (M-CO; 30%), 69 (M-Et; 51%), 56 (70-CH₂; 21%), 55 (70-Me; 52%), 42 (Keten; 100%), 41 (55-CH₂; 42%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,084ppm (d; J = 7,0Hz; 3H) 6; 1,429-1,556ppm (m; 1H) 3; 1,727-1,873ppm (m; 1H) 3; 1,954-2,191ppm (m; 3H) 2,4; 2,202-2,346ppm (m; 2H) 5.



(rac) 85

7.3.4 2-Methylcyclopenten-(2)-on⁽⁴⁸⁾ 31

Eine Lösung von 148,5g (1,1 mol) frisch destilliertem Sulfurylchlorid in 150ml Tetrachlorkohlenstoff (wasserfr.) wird innerhalb von 45 min zu einer mit einem Eisbad gekühlten Lösung von 98,0g (1,0 mol) (rac)85 in 500ml CCl₄ (wasserfrei) so zugetropft, daß die Temperatur unter 10°C bleibt. Nach anfänglich kräftiger Gasentwicklung läßt man erwärmen und rührt die klare Lösung über Nacht bei Raumtemperatur. Das Produkt besteht zu diesem Zeitpunkt gaschromatographisch im wesentlichen aus (rac)2-Chlor-2-methylcyclopentanon (rac)94. Das Lösungsmittel sowie überschüssiges SO₂Cl₂ wird bei Atmosphärendruck über eine 30cm Vigreuxkolonne abdestilliert (Badtemperatur 105°C), wobei gegen Ende der Destillation starke Gasentwicklung (HCl) einsetzt. Man erhitzt bei gleicher Badtemperatur so lange weiter (ca. 50 min), bis diese aufhört und destilliert die zurückbleibende schwarze Flüssigkeit im Wasserstrahlvakuum über eine 30cm Drehbandkolonne.

Ausbeute: 74,0g (77,1%).

Kp¹³: 52-53°C.

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 90°C, Trägergasdruck: 20 PSI.

Retentionszeit: 1min 26sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

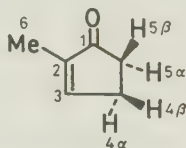
96 (M; 100%), 68 (M-CO; 22%), 67 (M-Et; 99%), 53 (68-Me; 46%), 42 (Keten; 13%), 41 (42-H; 25%), 40 (C₃H₄; 22%), 39 (53-CH₂; 31%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,777ppm (td; J_{H6, H4α, H4β} = 2,35Hz, J_{H6, H3} = 1,45Hz; 3H) 6; 2,389ppm (m; 2H) 4α/β; 2,567ppm (m; 2H) 5α/β; 7,354ppm (tq; J_{H3, H4α, H4β} = 2,72Hz, J_{H3, H6} = 1,45Hz; 1H) 3.

Die Protonen 4α/β und 5α/β geben Kopplungssysteme höherer Ordnung. Sämtliche Kopplungen sind in folgender Matrix aufgeführt:

$\frac{\text{ppm}}{\text{Hz}}$	6	4 α	4 β	5 α	5 β	3
6	1,777	2,35	2,35	-	-	1,45
4 α	2,35	2,389	10,87	6,96	2,08	2,72
4 β	2,35	10,87	2,389	2,08	6,96	2,72
5 α	-	6,96	2,08	2,567	10,97	-
5 β	-	2,08	6,96	10,97	2,567	-
3	1,45	2,72	2,72	-	-	7,354

Ein mit diesen Daten simuliertes Spektrum zeigt völlige Übereinstimmung mit dem gemessenen Spektrum.



31

Anmerkung:

Als Nebenprodukt konnte bei einem einmolaren Ansatz 6,2g (4,8%) einer bei 95-96°C/13 Torr siedenden Fraktion isoliert werden. Sie besteht aus zwei chlorierten Isomeren des 2-Methylcyclopenten-(2)-ons im Verhältnis 8:1, die als (rac) 2-Methyl-5-chlorcyclopenten-(2)-on 95 sowie (rac) 2-Chlor-5-methylcyclopenten-(2)-on 96 identifiziert werden konnten.

Analytische Daten der Nebenprodukte:

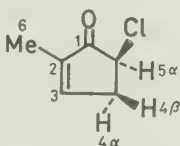
(rac) 2-Methyl-5-chlorcyclopenten-(2)-on 95 (Hauptisomer)

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

130/132(M; 37/12%), 95(M-Cl; 100%), 67(95-CO; 77%), 65(C₅H₈; 18%), 41(C₃H₅; 26%), 39(C₃H₃; 25%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,840ppm (td; J_{H6, H4α, H4β} = 2,30Hz, J_{H6, H3} = 1,45Hz; 3H) 6; 2,734ppm (dddq; J_{H4β, H4α} = 19,20Hz, J_{H4β, H3}

= 2,65Hz, $J_{H4\beta, H5} = 2,55\text{Hz}$, $J_{H4\beta, H6} = 2,30\text{Hz}$; 1H) 4 β ; 3,242ppm (dddq; $J_{H4\alpha, H4\beta} = 19,20\text{Hz}$, $J_{H4\alpha, H5} = 6,75\text{Hz}$, $J_{H4\alpha, H3} = 2,65\text{Hz}$, $J_{H4\alpha, H6} = 2,30\text{Hz}$; 1H) 4 α ; 4,281ppm (dd; $J_{H5, H4\alpha} = 6,75\text{Hz}$, $J_{H5, H4\beta} = 2,55\text{Hz}$; 1H) 5 α ; 7,345ppm (tq; $J_{H3, H4\alpha, H4\beta} = 2,65\text{Hz}$, $J_{H3, H6} = 1,45\text{Hz}$; 1H) 3.



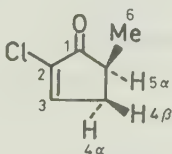
(rac) 95

(rac) 2-Chlor-5-methylcyclopenten-(2)-on 96 (Nebenisomer)

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

130/132 (M; 81/23%), 115/117 (M-Me; 53/8%), 102 (M-CO; 7%), 95 (M-Cl; 5%), 67 (M-COCl; 100%), 42 (Keten; 14%), 41 (C₃H₅; 21%), 39 (C₃H₃; 31%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,242ppm (d; J = 7,55Hz; 3H) 6; 2,305ppm (ddd; $J_{H4\beta, H4\alpha} = 19,25\text{Hz}$, $J_{H4\beta, H3} = 3,05\text{Hz}$, $J_{H4\beta, H5} = 2,20\text{Hz}$; 1H) 4 β ; 2,543ppm (qdd; $J_{H5, H6} = 7,55\text{Hz}$, $J_{H5, H4\alpha} = 6,55\text{Hz}$, $J_{H5, H4\beta} = 2,20\text{Hz}$; 1H) 5 α ; 2,973ppm (ddd; $J_{H4\alpha, H4\beta} = 19,25\text{Hz}$, $J_{H4\alpha, H5} = 6,55\text{Hz}$, $J_{H4\alpha, H3} = 3,05\text{Hz}$; 1H) 4 α ; 7,589ppm (t; $J_{H3, H4\alpha, H4\beta} = 3,05\text{Hz}$; 1H) 3.



(rac) 96

7.3.5 (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinylcyclopenten 39

38,4g (84 mmol) Kupfer-I-pentinid-bis-(tris-dimethylamino)phosphin-Komplex (C₃H₇C≡C-Cu x 2(Me₂N)₃P) 100 werden unter Inertgas

in 70ml abs. Ether gelöst und auf -60 bis -70°C abgekühlt. Zu der klaren, allenfalls leicht trüben Lösung tropft man innerhalb von 30 min 115ml einer 0,73 molaren etherischen Vinylolithiumlösung (84 mmol)⁽⁷⁶⁾ (s. Abschnitt 7.5.9) so zu, daß die Temperatur unter -60°C bleibt. Die entstehende Suspension wird 40 min bei -60 bis -70°C gerührt und anschließend bei Temperaturen unter -60°C innerhalb von 20 min mit einer Lösung von 6,72g (70 mmol) 31 in 10ml abs. Ether versetzt. Der bei der Zugabe ausfallende Feststoff geht nach kurzer Zeit wieder in Lösung (ggf. schwach erwärmen und wieder abkühlen). Nach weiteren 40 min bei gleicher Temperatur, tropft man rasch (ca. 2min) 22,8g (210 mmol) Trimethylchlorsilan (über K₂CO₃ gelagert) zu. Man rührt die gelbe, trübe Lösung noch 15 min im Kühlbad und bewahrt sie über Nacht im Tiefkühlschrank (-20°C) auf. Die entstehende schwarze Lösung wird vom Bodensatz dekantiert, dieser zweimal mit abs. Ether digeriert und die vereinigten org. Phasen zunächst bei Normaldruck und anschließend im Wasserstrahlvakuum (zwischengeschalteter KOH-Trockenturm) über eine 15cm Vigreuxkolonne destilliert. Man fängt die zwischen 30 und 43°C/13 Torr (rohes 1-Trimethylsilylpentin 103) und zwischen 65 und 80°C/13 Torr (Rohprodukt) übergehenden Fraktionen auf und fraktioniert diese jeweils erneut über eine 30cm Drehbandkolonne im Wasserstrahlvakuum unter Feuchtigkeitsausschluß.

Ausbeuten:

11,16g (81,3%) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinylcyclopenten (rac)39 (bezogen auf 31) sowie

9,70g (82,5%) 1-Trimethylsilylpentin-(1) 103 (bezogen auf 100).

Siedepunkte:

(rac)39: Kp¹⁴: 77-79°C.

103: Kp¹⁵: 37-38°C.

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 100°C, Trägergasdruck: 25 PSI.

Retentionszeiten:

- 42sek 1-Trimethylsilylpentin-(1) 103.
 60sek (rac) 2-Methyl-3-vinylcyclopentanon (rac)19a/b
 (durch Hydrolyse von (rac)39.
 1min 20sek tris-(Dimethylamino)phosphin 113.
 1min 41sek Trimethylsilyloxybenzol (vermutlich auf dem Weg Phenyllithium -> Vinylolithium eingeschleppt).
 1min 57sek (rac) 1-Trimethylsilyloxy-1-vinyl-2-methylcyclopenten-(2) (rac)104 (bei falscher Reaktionsführung (s. Anmerkungen) sonst nicht meßbar).
 2min 47sek (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinylcyclopenten (rac)39.

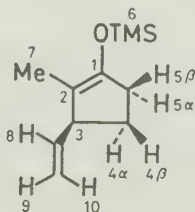
Analytische Daten:

a) Produkt (rac)39:

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

196(M; 45%), 181(M-Me; 62%), 169(M-Vinyl; 14%), 73(TMS; 100%), 45 (H₂SiMe; 17%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,175ppm (s; 9H) 6; 1,443ppm (td; J_{H7, H5α/β} = 2,1Hz, J_{H7, H3} = 1,2Hz; 3H) 7; 1,550ppm (dddd; J_{H4α, H4β} = 12,8 Hz, J_{H4α, H5α} = 11,2Hz, J_{H4α, H3} = 9,2Hz, J_{H4α, H5β} = 5,1Hz; 1H) 4α; 2,048ppm (dtd; J_{H4β, H4α} = 12,8Hz, J_{H4β, H5α/β} = 8,6Hz, J_{H4β, H3} = 5,5Hz; 1H) 4β; 2,163-2,362ppm (m; 2H) 5α/β; 2,936-3,026ppm (m; 1H) 3; 4,904ppm (dd; J_{H9, H8} = 10,1Hz, J_{H9, H10} = 2,1Hz; 1H) 9; 4,969ppm (ddd; J_{H10, H8} = 17,2Hz, J_{H10, H9} = 2,1Hz, J_{H10, H3} = 0,8Hz; 1H) 10; 5,618ppm (ddd; J_{H8, H10} = 17,2Hz, J_{H8, H9} = 10,1Hz, J_{H8, H3} = 8,7Hz; 1H) 8.



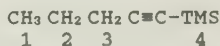
(rac)39

b) 1-Trimethylsilylpentin-(1) 103

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

140 (M; 12%), 125 (M-Me; 100%), 97 (M-C₃H₇; 9%), 96 (M-C₃H₈; 7%), 83 (M-HSiMe₂; 15%), 73 (TMS; 7%), 67 (M-TMS; 4%), 59 (HSiMe₂; 7%), 43 (C₃H₇; 10%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,124ppm (s; 9H) 4 ; 0,958ppm (t; J= 7,1Hz; 3H) 1; 1,515ppm (sextett; J= 7,1Hz; 2H) 2; 2,172ppm (t; J= 7,1Hz; 2H) 3.



103

Anmerkungen:

Da (rac)39 sehr hydrolyseempfindlich ist, müssen alle Operationen unter Feuchtigkeitsausschluß erfolgen. Die etherische Lösung des Kupfer-I-pentinid-tris(dimethylamino)phosphin-Komplexes muß in der Kälte klar oder allenfalls schwach trüb bleiben, da sonst bei der Vinylolithiumzugabe nur eine unvollständige Bildung des gemischten Cuprats eintritt. Nicht umgesetztes Vinylolithium reagiert in diesem Fall unter Bildung von (rac)104. Sollte der Kupfer-I-pentinid-Komplex in der Kälte teilweise ausfallen, so erwärmt man auf Raumtemperatur, fügt etwas tris-(Dimethylamino)-phosphin zu und kühlt erneut ab. Eine Zugabe des Phosphins in der Kälte führt zu keiner Auflösung.

Das bei falscher Reaktionsführung entstehende 1,2-Addukt (rac) 1-Trimethylsilyloxy-1-vinyl-2-methylcyclopenten-(2) 104 liefert folgendes Massenspektrum:

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

196 (M; 52%), 181 (M-Me; 67%), 169 (M-Vinyl; 44%), 168 (M-C₂H₄; 30%), 107 (M-OTMS; 12%), 106 (M-TMS-OH; 37%), 91 (106-Me; 22%), 79 (106-C₂H₃; 11%), 73 (TMS; 100%).

Die wichtigsten Abweichungen gegenüber (rac)39 sind die beiden Signale $m/e = 107$ und 106 , die durch Abspaltung von O-TMS bzw. HO-TMS aus dem Molekölion entstehen. Beide Signale werden beim 1,4-Addukt nicht beobachtet.

7.3.6 (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-(1-trimethylsilyl)-vinylcyclopenten 47

Eine Suspension von 100 mmol 1-Trimethylsilylvinylmagnesiumbromid in 80ml THF (aus 2,43g (0,1 g-Atom) Magnesium und 17,89g (0,1 mol) 1-Trimethylsilylvinylbromid 105 - s. Abschnitt 7.2.8) wird unter Schutzgas bei Raumtemperatur innerhalb von 5 min mit einer Lösung von 37,5g (100 mmol) Kupfer-I-pentinid-sesqui-(tris-dimethylamino)phosphin-Komplex ($C_3H_7C \equiv C-Cu \times 1,5(Me_2N)_3P$) 101 in 90ml Ether versetzt. Es entsteht eine tiefrote Suspension mit weißem Feststoff, die eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wird. Unter Kühlung mit einem Wasserbad wird innerhalb von 15 min eine Lösung von 7,68g (80 mmol) 31 in 15ml Ether so zugetropft, daß die Temperatur unter $30^\circ C$ bleibt. Der Kolbeninhalt hellt sich dabei unter Ausfällung von viel weißem Feststoff auf. Man rührt die Suspension 30 min bei RT und gibt anschließend unter Kühlung (Wasserbad) 30,4g (280 mmol) Trimethylchlorsilan innerhalb von 5 min zu. Nach weiteren 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Suspension über Nacht im Tiefkühlschrank ($-20^\circ C$) aufbewahrt. Die schwarze Lösung wird vom Bodensatz dekantiert, dieser zweimal mit absolutem Ether digeriert und die vereinigten org. Phasen unter Wasserausschluß im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird über eine 30cm Drehbandkolonne im zweistufigen Ölpumpenvakuum destilliert, wobei zwischen $68-71^\circ C/0,01$ Torr ziemlich sauberes Produkt übergeht. Die Vor- und Nachläufe, die sich allmählich rot bzw. gelb färben, werden nochmals unter gleichen Bedingungen fraktio-

niert. Die Produktfraktion der ersten Destillation wird, falls sie sich noch nicht als hinreichend rein erweisen sollte, ebenfalls erneut destilliert. Legt man Wert auf das als Nebenprodukt entstehende 1-Trimethylsilylpentin-(1) 103, so müssen die vereinigten org. Phasen zunächst bei Atmosphärendruck, dann im Wasserstrahl- und anschließend im Ölpumpenvakuum destilliert werden.

Ausbeute: 12,52g (58,4%).

Kp^{0,01}: 69-71°C.

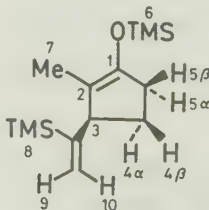
GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 155°C, Trägergasdruck: 30 PSI.

Retentionszeit: 1min 54sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

268(M; 14%), 253(M-Me; 22%), 195(M-TMS; 17%), 170(M-(TMS-C=CH); 48%), 169(M-(TMS-C=CH₂); 98%), 73(TMS; 100%), 59(HSiMe₂; 11%), 45(H₂SiMe; 33%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,092ppm (s; 9H) 8; 0,201ppm (s; 9H) 6; 1,391ppm (dd; J_{H7, H5(γ)} = 3,20Hz, J_{H7, H3(γ)} = 2,15Hz; 3H) 7; 1,448ppm (ddt; J_{H4α, H4β} = 12,50Hz, J_{H4α, H3} = 9,30Hz, J_{H4α, H5α/β} = 4,65Hz; 1H) 4α; 2,095ppm (dtd; J_{H4β, H4α} = 12,50Hz, J_{H4β, H5α/β} = 9,05Hz, J_{H4β, H3} = 5,85Hz; 1H) 4β; 2,159-2,387ppm (m; 2H) 5α/β; 3,186-3,244ppm (m; 1H) 3; 5,358ppm (d; J = 3,10Hz; 1H) 9; 5,486ppm (dd; J_{H10, H9} = 3,10Hz, J_{H10, H3} = 0,75Hz; 1H) 10.



(rac)47

7.3.7 (rac) 2-Chlorcyclopentanon 97⁽⁵⁶⁾

Ein Gemenge aus 420,6g (5 mol) Cyclopentanon, 379,0g (3,75 mol) Calciumcarbonat (Schlämmerkreide) und 350ml Wasser wird auf 50°C erwärmt (KPG-Rührer). Nach Zugabe von etwas Jod und unter ständiger Bestrahlung mit einer 500 W UV-A-Lampe leitet man zunächst langsam Chlor ein, bis die Reaktion, erkennbar am Temperaturanstieg auf ca. 55°C, anspringt. Unter Eisbadkühlung wird bis zur vollständigen Auflösung des Calciumcarbonats Chlor so eingeleitet, daß die Temperatur zwischen 50 und 55°C gehalten wird (Dauer 2½ h). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige dreimal ausgeethert und die vereinigten org. Phasen zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Eindampfen wird der Rückstand über eine 1m lange Füllkörperkolonne (Raschigringe) mit Kolonnenkopf im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Ausbeute: 288,5g (48,7%).

Kp¹³: 72-74°C.

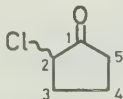
GC: 5% UCON LB-550-X auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 120°C, Trägergasdruck: 23 PSI.

Retentionszeit: 1min 28sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

118/120(M; 52/16%), 83(M-Cl; 55%), 62/64(CH₂CHCl; 57/18%), 56 (CH₂CH₂CO; 18%), 55(83-CO; 100%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,931-2,248ppm (m; 3H) 3,4; 2,311-2,390 ppm (m; 2H) 5; 2,433-2,517ppm (m; 1H) 3; 4,150ppm (t; J= 7,40Hz; 1H) 2.



(rac) 97

Anmerkungen:

Bei der Reaktion entstehen neben nicht umgesetztem Edukt etliche Nebenprodukte, die vom Hauptprodukt nur durch aufwendige Destillationstechnik abtrennbar sind. (rac) 2-Chlorcyclopentanon 97 ist auch im Tiefkühlschrank (-20°C) unbeständig und färbt sich allmählich dunkelbraun.

7.3.8 2-Hydroxycyclopenten-(2)-on 98⁽⁹⁸⁾

Zu einer auf 100°C erhitzten Emulsion von 118,5g (1 mol) (rac)97 in 1200ml Wasser tropft man im Verlauf einer Stunde eine Lösung von 500g (1,85 mol) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 280ml Wasser zu. Nach Abkühlung und Sättigung mit NaCl (ca. 300g) wird die schwarze Lösung $3\frac{1}{2}$ h in einem Rotations-Perforator zur Flüssig-Flüssig-Extraktion nach H. Ludwig (Normag) kontinuierlich mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine 15cm Vigreuxkolonne destilliert. Das Destillat erstarrt in der Vorlage oder im Kühlschrank, zu einer gelb-braunen Kristallmasse.

Ausbeute: 44,4g (45,3%).

Kp^{13} : $86-88^{\circ}\text{C}$, Kp^1 : $59-60^{\circ}\text{C}$.

Fp: $36-38^{\circ}\text{C}$.

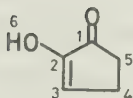
GC: 5% UCON LB-550-X auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 140°C , Trägergasdruck: 12 PSI.

Retentionszeit: 2min 10sek.

MS: (70eV, 25°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

98(M; 100%), 70(M-CO; 10%), 69(M-CHO; 19%), 55($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CO}$; 38%), 42 (Keten; 13%), 41(69- CH_2 ; 14%).

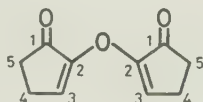
$^1\text{H-NMR}$: (360 MHz, CDCl_3) 2,450-2,480ppm (m; 2H) 4; 2,507-2,545ppm (m; 2H) 5 ; 6,620ppm (t; $J = 3,10\text{Hz}$; 1H) 3 ; ca. 6,25-6,80ppm (s(breit); 1H) 6.



98

Daneben erscheinen im Spektrum noch folgende Signale einer Verunreinigung (ca. 5%), bei der es sich sehr wahrscheinlich um das Dimere handelt:

2,545-2,574ppm (m; 4H) 4; 2,697-2,734ppm (m; 4H) 5; 7,629ppm (t; J= 2,95Hz; 2H) 3.



Anmerkungen:

Das Produkt ist sehr luftempfindlich und färbt sich rasch schwarz, so daß man die Reaktion am besten unter Schutzgas in ausgekochtem Wasser durchführt. Auch bei der Destillation färbt sich das zunächst farblose Destillat rasch gelb bis braun. Die schließlich rotbraunen Kristalle werden unter Schutzgas im Tiefkühlschrank (-20°C) aufbewahrt. Die hohe Ausbeute von Inhoffen und Krämer⁽⁵⁵⁾ konnte auch in mehreren Versuchen nicht realisiert werden.

7.3.9 2-Methylcyclopenten-(2)-on 31 aus 2-Hydroxycyclopenten-(2)-on 98^(55, 102)

Im Verlauf einer Stunde wird unter Eiskühlung eine Lösung 32,6g (0,33 mol) 98 in 125ml Ether zu einer Lösung von einem mol Methylmagnesiumjodid in 300ml Ether (aus 141,9g (1 mol) Methyljodid und 24,3g (1 g-Atom) Magnesium) getropft. Man erhitzt 30min

unter Rückfluß und hydrolysiert durch langsame Zugabe (Eisbad) von 100ml Wasser sowie 180ml 6N HCl. Die org. Phase wird abgetrennt, die wässrige mit Ammoniumchlorid gesättigt und fünfmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird über eine 30cm Drehbandkolonne im Wasserstrahlvakuum destilliert. Es bleibt sehr viel Rückstand übrig.

Ausbeute: 4,7g (14,8%).

Kp^{1,2}: 49-50°C.

GC: 5% UCON LB-550-X auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 110°C, Trägergasdruck: 14 PSI.

Retentionszeit: 1min 42sek.

Das Produkt ist mit dem aus (rac) 2-Methylcyclopentanon 85 hergestellten identisch. Weitere analytische Daten: s. Abschnitt 7.3.4.

7.4 Darstellung und Reaktionen der Disecosteroide

7.4.1 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentyl-(E)-propen 49a

Eine Lösung von 2,50g (10 mmol) (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylalkohol (rac)38 (Rohprodukt) in 40ml Methylenchlorid (wasserfrei) wird unter Schutzgas auf -70°C abgekühlt und mit einer Lösung von 2,68g (10 mmol) (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-(1-trimethylsilyl)vinylcyclopenten (rac)47 in 10ml wasserfreiem Methylenchlorid innerhalb von 5 min versetzt. Nach erneuter Abkühlung auf -70°C werden 2,48g (11 mmol) wasser-

freies Zinkbromid auf einmal zugegeben und die gelbe Suspension weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Man läßt unter Rühren im Kühlbad über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen, wobei sich zwischen -40 und -30°C die Suspension schwarz färbt. Nach Versetzen mit 50ml Ether sowie 25ml Wasser gibt man, um ausgefallenes Zinkhydroxyd zu lösen, noch ca. 10ml 30%-ige Natronlauge zu. Die org. Phase wird abgetrennt, die wässrige zweimal ausgeethert und die vereinigten org. Phasen zweimal mit Wasser sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen erhält man ein orangefarbenes Öl.

Ausbeute (Rohprodukt): 4,19g (97,9%).

Eine Probe des Rohprodukts (130mg) wurde durch präparative Mitteldruckchromatographie (MPLC) gereinigt:

MPLC: Säule: 230x20 mm, Füllmaterial: Lichroprep Si60/15-25 μ ,
Fließrate: 5,5ml/min, Druck: 7,5bar, Fließmittel: CH₂Cl₂.

Erhalten wurden 115mg (88,5%) eines farblosen Öls, das sowohl HPLC-chromatographisch, als auch NMR-spektroskopisch einheitlich ist.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 99/ MeCN:1 Vol%.
Retentionszeit: 3min 18sek.

Fließmittel: CH₂Cl₂; Retentionszeit: 5min 54sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

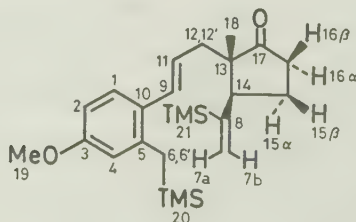
428 (M; 10%) , 413 (M-Me; 5%) , 233 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylkation; 87%) , 217 (2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenylethynyl-Kation; 35%) , 207 (2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylkation; 20%) , 202 (233-OMe; 15%) , 193 (207-CH₂; 9%) , 159 (233-HSiMe₃; 17%) , 129 (159-CH₂O; 10%) , 73 (TMS; 100%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,002ppm (s; 9H) 20 ; 0,148ppm (s; 9H) 21; 0,915ppm (s; 3H) 18 ; 1,886ppm (AB,td; J_{H15 α ,H15 β} = 12,85Hz, J_{H15 α ,H14,H16 β} = 9,10Hz, J_{H15 α ,H16 α} = 8,80Hz; 1H) 15 α ; 2,054ppm (AB,ddd; J_{H15 β ,H15 α} = 12,85Hz, J_{H15 β ,H16 β} = 9,10Hz, J_{H15 β ,H14} =

6,65Hz, $J_{H15\beta, H16\alpha} = 3,80\text{Hz}$; 1H) 15 β ; 2,117ppm (AB; $J = 13,55\text{Hz}$; 1H) 6 ; 2,142ppm (AB; $J = 13,55\text{Hz}$; 1H) 6' ; 2,212ppm (dt; $J_{H16\beta, H16\alpha} = 18,95\text{Hz}$, $J_{H16\beta, H15\alpha/\beta} = 9,10\text{Hz}$; 1H) 16 β ; 2,276ppm (AB,dd; $J_{H12, H12'} = 14,15\text{Hz}$, $J_{H12, H11} = 7,45\text{Hz}$, $J_{H12, H9} = 1,45\text{Hz}$; 1H) 12 ; 2,431ppm (ddd; $J_{H16\alpha, H16\beta} = 18,95\text{Hz}$, $J_{H16\alpha, H15\alpha} = 8,80\text{Hz}$, $J_{H16\alpha, H15\beta} = 3,80\text{Hz}$; 1H) 16 α ; 2,446ppm (AB,dd; $J_{H12', H12} = 14,15\text{Hz}$, $J_{H12', H11} = 7,45\text{Hz}$, $J_{H12', H9} = 1,45\text{Hz}$; 1H) 12' ; 3,008ppm (dd; $J_{H14, H15\alpha} = 9,10\text{Hz}$, $J_{H14, H15\beta} = 6,65\text{Hz}$; 1H) 14 ; 5,636ppm (d; $J = 2,00\text{Hz}$; 1H) 7a; 5,659ppm (dd; $J_{H7b, H7a} = 2,00\text{Hz}$, $J_{H7b, H14} = 0,55\text{Hz}$; 1H) 7b ; 5,844ppm (dt; $J_{H11, H9} = 15,70\text{Hz}$, $J_{H11, H12, H12'} = 7,45\text{Hz}$; 1H) 11 ; 6,493ppm (d; $J = 2,75\text{Hz}$; 1H) 4 ; 6,496ppm (dt; $J_{H9, H11} = 15,70\text{Hz}$, $J_{H9, H12, H12'} = 1,45\text{Hz}$; 1H) 9 ; 6,607ppm (dd; $J_{H2, H1} = 8,60\text{Hz}$, $J_{H2, H4} = 2,75\text{Hz}$; 1H) 2; 7,300ppm (d; $J = 8.60\text{Hz}$; 1H) 1.

$^{13}\text{C-NMR}$: (90 MHz, CDCl_3) -1,56ppm (prim., 20); -0,87ppm (prim., 21); 18,40ppm (prim., 18) ; 23,73ppm (sek., 6); 25,45ppm (sek., 15); 36,60ppm (sek., 12) ; 40,47ppm (sek., 16); 46,54ppm (tert., 14); 52,67ppm (quart., 13) ; 54,54ppm (prim., 19) ; 109,88ppm (tert., 2); 113,74ppm (tert., 4); 123,89ppm (tert., 11); 126,69ppm (tert., 1); 127,02ppm (sek., 7) ; 127,49ppm (quart., 10) ; 131,39ppm (tert., 9) ; 138,96ppm (quart., 5) ; 151,41ppm (quart., 8); 158,30ppm (quart., 3); 221,04ppm (quart., 17).

Die Zuordnung der sekundären aliphatischen C-Atome erfolgte durch ein H,C-COSY-Spektrum.



(rac) 49a

Anmerkungen:

Das Rohprodukt ist sowohl HPLC-chromatographisch, als auch NMR-spektroskopisch bereits recht sauber und wird ohne weitere Reinigung für die folgenden Schritte eingesetzt. Das Produkt ist chromatographisch und spektroskopisch diastereomerenrein.

7.4.2 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S/R)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(E)-propen 40a/b

Analog der Synthese von (rac)49a (s. Abschnitt 7.4.1) werden folgende Substanzen umgesetzt:

- a) 2,50g (10 mmol) (rac)38 in 40ml Methylenchlorid (wasserfrei),
- b) 1,96g (10 mmol) (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinyl-cyclopenten (rac)39 in 10ml Methylenchlorid (wasserfrei) und
- c) 2,48g (11 mmol) Zinkbromid (wasserfrei).

Man erhält als Rohprodukt 3,47g (97,5%) eines gelben Öls, das HPLC-chromatographisch und NMR-spektroskopisch nur gering verunreinigt ist.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂.

Retentionszeiten:

(rac)40a: 9min 45sek, (rac)40b: 11min 36sek.

Diastereomerenverhältnis (40a / 40b) = 72:28%.

Eine Probe (300mg) des Rohproduktes wurde mitteldruckchromatographisch gereinigt und teilweise in die reinen Diastereomeren getrennt:

MPLC: Säule: 230x20 mm, Füllmaterial: Lichroprep Si60/15-25 μ ,
Fließrate: 5,5ml/min, Druck: 9-10bar, Fließmittel: CH₂Cl₂.

Erhalten wurden: 95mg (rac)40a, 82mg Isomerengemisch
und 16mg (rac)40b.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

356(M; 11%), 233(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallyl-

Kation; 72%) , 217(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenylethynyl-Kation; 21%), 202(233-OMe; 9%), 159(233-HSiMe₃; 13%), 145(159-CH₂; 5%), 129(159-CH₂O; 6%), 73(TMS; 100%), 59(HSiMe₂; 8%), 45(H₂SiMe; 15%). Die Diastereomeren konnten gaschromatographisch getrennt werden und liefern gleiche Massenspektren.

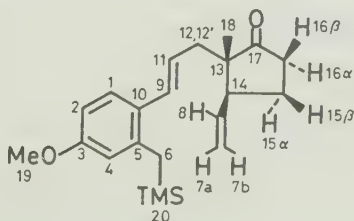
¹H-NMR: (rac)40a (360 MHz, CDCl₃) 0,002ppm (s; 9H) 20; 0,900ppm (s; 3H) 18; 1,774ppm (AB,td; J_{H15α,H15β} = 12,70Hz, J_{H15α,H14,H16β} = 11,30Hz , J_{H15α,H16α} = 8,40Hz ; 1H) 15α ; 2,023ppm (AB,ddd; J_{H15β,H15α} = 12,70Hz , J_{H15β,H16β} = 8,90Hz , J_{H15β,H14} = 6,20Hz, J_{H15β,H16α} = 1,50 Hz; 1H) 15β ; 2,130ppm (s; 2H) 6; 2,131ppm (ddd; J_{H16β,H16α} = 18,85 Hz , J_{H16β,H15α} = 11,30Hz , J_{H16β,H15β} = 8,90Hz; 1H) 16β ; 2,227ppm (AB,dd; J_{H12,H12'} = 13,90Hz, J_{H12,H11} = 8,85Hz, J_{H12,H9} = 0,85Hz; 1H) 12 ; 2,416ppm (ddd ; J_{H16α,H16β} = 18,85Hz, J_{H16α,H15α} = 8,40Hz, J_{H16α,H15β} = 1,50Hz; 1H) 16α; 2,511ppm (AB,dd; J_{H12',H12} = 13,90Hz, J_{H12',H11} = 6,25Hz, J_{H12',H9} = 1,65Hz; 1H) 12'; 2,781-2,864ppm (m; 1H) 14 ; 3,765ppm (s; 3H) 19 ; 5,117-5,178ppm (m; 2H) 7a,b ; 5,784ppm (ddd; J_{H11,H9} = 15,60Hz, J_{H11,H12} = 8,85Hz, J_{H11,H12'} = 6,25Hz; 1H) 11 ; 5,824ppm (ddd ; J_{H8,H7b} = 16,60Hz, J_{H8,H7a} = 10,80Hz, J_{H8,H14} = 7,85Hz; 1H) 8; 6,474ppm (d (breit); J = 15,60Hz; 1H) 9 ; 6,495ppm (d; J = 2,75Hz; 1H) 4 ; 6,601ppm (dd; J_{H2,H1} = 8,60Hz , J_{H2,H4} = 2,75 Hz; 1H) 2 ; 7,285ppm (d; J = 8,60Hz; 1H) 1.

¹H-NMR: (rac)40b (360 MHz, CDCl₃) -0,170ppm (s; 9H) 20; 1,063ppm (s; 3H) 18; 1,836-1,983ppm (m;1H) 15α; 2,035-2,158ppm (m;1H) 15β; 2,107ppm (s; 2H) 6 ; 2,158ppm (AB,dd; J_{H12,H12'} = 14,10Hz, J_{H12,H11} = 7,60Hz , J_{H12,H9} = 1,30Hz; 1H) 12 ; 2,264ppm (dt; J_{H16β,H16α} = 19,20 Hz , J_{H16β,H15α/β} = 9,75Hz ; 1H) 16β ; 2,404ppm (AB,dd; J_{H12',H12} = 14,10 Hz, J_{H12',H11} = 7,60Hz, J_{H12',H9} = 1,80Hz; 1H) 12' ; 2,414ppm (ddd; J_{H16α,H16β} = 19,20Hz, J_{H16α,H15α} = 9,30Hz, J_{H16α,H15β} = 2,85Hz; 1H) 16α ; 2,503-2,585ppm (m; 1H) 14; 3,765ppm

(s; 3H) 19 ; 5,149-5,206 ppm (m; 2H) 7a,b; 5,801ppm (dt; $J_{H_{11},H_9} = 15,40\text{Hz}$, $J_{H_{11},H_{12}}, H_{12} = 7,60\text{ Hz}$; 1H) 11; 5,904-6,007ppm (m; 1H) 8; 6,410ppm (d(breit); $J = 15,40\text{ Hz}$; 1H) 9 ; 6,479ppm (d; $J = 2,70\text{Hz}$; 1H) 4 ; 6,604ppm (dd ; $J_{H_2,H_1} = 8,60\text{Hz}$, $J_{H_2,H_4} = 2,70\text{Hz}$; 1H) 2; 7,296ppm (d; $J = 8,60\text{Hz}$; 1H) 1.

$^{13}\text{C-NMR}$: (rac)40a (90 MHz, CDCl_3) -1,47ppm (prim., 20); 17,83ppm (prim., 18) ; 23,88ppm (sek., 6) ; 24,34ppm (sek., 15); 37,00ppm (sek., 12); 39,55ppm (sek., 16) ; 46,98ppm (tert., 14) ; 52,11ppm (quart., 13) ; 54,83ppm (prim., 19); 109,96ppm (tert., 2); 113,91 ppm (tert., 4); 116,39ppm (sek., 7); 124,31ppm (tert., 11); 126,86 ppm (tert., 1) ; 127,71ppm (quart., 10) ; 131,43ppm (tert., 9); 137,12ppm (tert., 8); 139,19ppm (quart., 5); 158,39ppm (quart., 3); 221,76ppm (quart., 17).

$^{13}\text{C-NMR}$: (rac)40b (90 MHz, CDCl_3) 20,76ppm (prim., 18); 24,07ppm (sek., 15); 35,97ppm (sek., 12,16); 36,31ppm (sek., 12,16); 51,74 ppm (tert., 14) ; 123,91ppm (tert., 11) ; 127,01ppm (tert., 1); 127,68ppm (quart., 10) ; 130,65ppm (tert., 9); 136,89ppm (tert., 8); 139,12ppm (quart., 5) ; 158,36ppm (quart., 3) ; 221,13ppm (quart., 17). Die Signale der C-Atome 2,4,6,7,13,19 und 20 sind von denen des Hauptisomers verdeckt.



(rac)40a

7.4.3 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-3-(1(S/R)-methyl-2-oxo-5(R)-vinyl)cyclopentyl-(Z)-propen 48a/b

Analog der Synthese von (rac)49a (s. Abschnitt 7.4.1) werden folgende Substanzen umgesetzt:

- a) 3,22g (10 mmol) (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenyl-2-trimethylsilylallylalkohol 46 in 40ml Methylenchlorid (wasserfrei),
- b) 1,96g (10 mmol) (rac)39 in 10ml abs. Methylenchlorid sowie
- c) 2,48g (11 mmol) Zinkbromid (wasserfrei).

Als Rohprodukt werden 4,08g (95,3%) eines gelben Öls erhalten, das HPLC-chromatographisch und NMR-spektroskopisch stärker verunreinigt als bei den Synthesen von (rac)49a bzw. (rac)40a/b ist.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂.

Retentionszeiten:

(rac)48a: 4min 15sek, (rac)48b: 6min 40sek.

Diastereomerenverhältnis (48a / 48b) = 68:32%.

Daneben können bei 2min 11sek und 2min 21sek noch Signale beobachtet werden (Verhältnis 0,8:1 - zusammen 15% (Peakflächenintegrale) von (rac)48a/b), bei denen es sich wahrscheinlich um Isomere des (rac) 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1-methyl-2-oxo-5-vinyl)cyclopentylpropens handelt (vergl. Abschnitt 7.4.6). Die Massenspektren liefern nach kapillar-gaschromatographischer Trennung des Substanzgemisches jedoch nur indirekte Hinweise für die Existenz dieser Nebenprodukte, da ein Nachweis von Molekülonen nicht gelingt. Die höchsten detektierbaren Massen sind m/e = 356(M-CH₂TMS) und 305 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-allylkation). Bei den analogen Synthese von (rac)49a und (rac)

40a/b können diese Nebenprodukte nicht oder nur in sehr geringem Maße beobachtet werden.

Eine Probe (500mg) des Rohprodukts wurde mitteldruckchromatographisch gereinigt. Es wurde eine vollständige Trennung der Diastereomeren erzielt:

MPLC: Säule: 230x20 mm, Füllmaterial: Lichroprep Si60/15-25 μ ,
Fließrate: 5,5ml/min, Druck: 10bar, Fließmittel: CH₂Cl₂.

Erhalten wurden: 240mg (rac)48a und 118mg (rac)48b.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

428(M;1%), 413(M-Me;4%), 305(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilylallylkation; 8%) , 291(305-CH₂; 5%) , 274(305-OMe;2%) , 217(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenylethynyl-Kation; 17%) , 202(217-Me; 3%), 73(TMS; 100%), 59(HSiMe₂; 9%), 45(H₂SiMe; 11%). Die Diastereomeren konnten gaschromatographisch getrennt werden und liefern analoge Massenspektren.

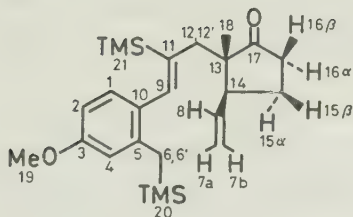
¹H-NMR: (rac)48a (360 MHz, CDCl₃) -0,116ppm (s; 9H) 21; 0,013ppm (s; 9H) 20 ; 0,902ppm (s; 3H) 18 ; 1,756ppm (AB,td; J_{H15 α ,H15 β} = 12,40 Hz , J_{H15 α ,H14,H16 β} = 11,30Hz , J_{H15 α ,H16 α} = 8,30Hz; 1H) 15 α ; 2,016 ppm (s;2H) 6,6'; 2,019-2,098ppm (m; 1H) 15 β ; 2,155ppm (ddd; J_{H16 β ,H16 α} = 18,40Hz, J_{H16 β ,H15 α} = 11,30Hz, J_{H16 β ,H15 β} = 8,90Hz; 1H) 16 β ; 2,270ppm (AB,d; J_{H12,H12'} = 14,20Hz, J_{H12,H9} = 1,30Hz; 1H) 12; 2,389ppm (ddd ; J_{H16 α ,H16 β} = 18,40Hz , J_{H16 α ,H15 α} = 8,30Hz, J_{H16 α ,H15 β} = 1,60Hz; 1H) 16 α ; 2,703ppm (AB,d; J_{H12',H12} = 14,20Hz, J_{H12',H9} = 1,30Hz; 1H) 12' ; 2,995-3,076ppm (m; 1H) 14 ; 3,757ppm (s; 3H) 19; 5,077ppm (dt; J_{H7b,H9} = 17,40Hz, J_{H7b,H7a,H14} = 1,60Hz; 1H) 7b; 5,119ppm (dt; J_{H7a,H9} = 10,55Hz, J_{H7a,H7b,H14} = 1,60Hz; 1H) 7a ; 5,845ppm (ddd ; J_{H8,H7b} = 17,40Hz, J_{H8,H7a} = 10,55Hz, J_{H8,H14} = 7,10Hz; 1H) 8 ; 6,498 ppm (d; J = 2,60Hz; 1H) 4 ; 6,544ppm (dd; J_{H2,H1} = 8,40Hz , J_{H2,H4} = 2,60Hz; 1H) 2 ; 6,973ppm (d; J = 8,40Hz; 1H) 1; 6,987ppm (s(breit); 1H) 9.

¹H-NMR: (rac)48b (360 MHz, CDCl₃) -1,347ppm (s; 9H) 21; 0,011ppm

(s; 9H) 20 ; 1,093ppm (s; 3H) 18 ; 1,955-2,100ppm (m; 2H) 15 α / β ;
 2,007ppm (AB ; J= 13,70Hz; 1H) 6 ; 2,039ppm (AB; J= 13,70Hz; 1H)
 6' ; 2,157ppm (AB; J= 13,60Hz; 1H) 12; 2,214ppm (ddd; J_{H16 β , H16 α} =
 19,30Hz, J_{H16 β , H15 α} = 10,30Hz, J_{H16 β , H15 β} = 8,90Hz; 1H) 16 β ; 2,431
 ppm (ddd ; J_{H16 α , H16 β} = 19,30Hz , J_{H16 α , H15 α} = 9,00Hz , J_{H16 α , H15 β} =
 2,90 Hz; 1H) 16 α ; 2,432ppm (AB; J= 13,60Hz; 1H) 12'; 2,438-2,520
 ppm (m; 1H) 14 ; 3,759ppm (s; 3H) 19 ; 5,164ppm (dt; J_{H7b, H8}=
 17,10Hz , J_{H7b, H7a, H14}= 1,55Hz; 1H) 7b ; 5,198ppm (dt ; J_{H7a, H8}=
 10,50Hz, J_{H7a, H7b, H14}= 1,55Hz; 1H) 7a ; 5,942ppm (ddd; J_{H8, H7b}=
 17,10Hz , J_{H8, H7a}= 10,50Hz, J_{H8, H14}= 7,20Hz; 1H) 8 ; 6,481ppm (d;
 J=2,70Hz; 1H) 4 ; 6,553ppm (dd; J_{H2, H1}= 8,30Hz, J_{H2, H4}= 2,70Hz;
 1H) 2; 6,895 ppm (s; 1H) 9; 7,052ppm (d; J= 8,30Hz; 1H) 1.

¹³C-NMR: (rac)48a (90 MHz, CDCl₃) -1,01ppm (prim., 20); 0,82ppm
 (prim., 21); 19,74ppm (prim., 18) ; 24,50ppm (sek., 6) ; 24,64ppm
 (sek., 15) ; 37,70ppm (sek., 12) ; 43,09 (sek., 16) ; 45,72ppm
 (tert., 14) ; 53,07ppm (quart., 13); 55,06ppm (prim., 19); 108,57
 ppm (tert., 2); 114,11ppm (tert., 4); 116,32ppm (sek., 7); 130,75
 ppm (tert., 1) ; 130,96ppm (quart., 10) ; 137,32ppm (tert., 8);
 138,94ppm (quart., 11) ; 140,54ppm (quart., 5); 147,80ppm (tert.,
 9); 159,11 (quart., 3); 222,20 (quart., 17).

¹³C-NMR: (rac)48b (90 MHz, CDCl₃) 1,01ppm (prim., 21); 20,40ppm
 (prim., 18) ; 23,48ppm (sek., 6) ; 24,59ppm (sek., 15) ; 36,09ppm
 (sek., 12); 38,71ppm (sek., 16) ; 52,66ppm (tert., 14) ; 53,35ppm
 (quart., 13); 108,49ppm (tert., 2) ; 113,95ppm (tert., 4); 116,83
 ppm (sek., 7); 131,25ppm (tert., 1); 136,90ppm (tert., 8); 138,52
 ppm (quart., 11) ; 140,20ppm (quart., 5) ; 147,41ppm (tert., 9);
 159,02ppm (quart., 3) ; 219,95ppm (quart., 17). Die Signale der
 C-Atome 10, 19 und 20 werden von denen des Hauptisomers verdeckt.



(rac)48a

7.4.4 (rac)40a/b durch partielle Desilylierung von (rac)48a/b

Zu einer Lösung von 8,56g (20 mmol) (rac)48a/b in 80ml Ether gibt man 11,4g (60 mmol) p-Toluolsulfonsäure x H₂O und erhitzt unter intensivem Rühren das sich bildende Zweiphasengemisch 5 Tage unter Rückfluß (60°C Badtemperatur). Nach Abkühlung wird die wässrige Phase abgetrennt, die organische mit 20ml 4N NaOH und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen ergeben 6,88g (96,6%) eines gelbbraunen Öls, das HPLC-chromatographisch und NMR-Spektroskopisch identisch mit dem aus (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenylallylalkohol 38 und (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinylcyclopenten 39 erhaltenen Produkt (rac)40a/b ist. Das Rohprodukt ist nur gering verunreinigt.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10µ, Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂.

Retentionszeiten:

Edukt: (rac)48a: 3min 26sek; (rac)48b: 5min 1sek.

Produkt: (rac)40a: 5min 52sek; (rac)40b: 6min 42sek.

Die Eduktsignale sind nach vollendeter Reaktion nur noch schwach erkennbar. Das Diastereomerenverhältnis des Produkts entspricht dem des Edukts (68:32%).

Weitere analytische Daten: s. Abschnitt 7.4.2.

7.4.5 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S/R)-methyl-2-oxo-5(R)-ethyl)cyclopentylpropan 126a/b

In einer Mikrohydrierapparatur (Normag) werden 60mg (0,34 mmol) Palladium-II-chlorid in 5ml absolutem Ethanol suspendiert und vorhydriert. Zu der schwarzen Suspension gibt man eine Lösung von 712mg (2 mmol) (rac)40a/b in 10ml absolutem Ethanol und hydriert unter Normaldruck, bis nur noch Spuren an Wasserstoff aufgenommen werden. (Dauer 1h 45min, Verbrauch an H₂: 94ml (Normalzustand/Theorie: 90ml)). Die Suspension wird entgast, der Katalysator abzentrifugiert und mit etwas abs. Ethanol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und erneut eingedampft. Das Rohprodukt wird im zweistufigem Ölpumpenvakuum kugelrohrdestilliert (150°C/ 0,007 Torr). Man erhält 502mg (69,7%) eines farblosen Öls, das HPLC-chromatographisch und NMR-spektroskopisch aus zwei Substanzen (Diastereomeren) mit geringfügigen Verunreinigungen besteht. Unabhängig vom Herstellungsweg des Edukts (rac)40a/b - durch Reaktion von (rac)38 mit (rac)39 oder durch partielle Desilylierung von (rac)48a/b - entstehen in beiden Fällen identische Reaktionsprodukte.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 99/ MeCN:1 Vol%.

Retentionszeiten:

Edukt: (rac)40a: 4min 3sek , (rac)40b: 4min 27sek.

Produkt: (rac)126a: 4min 47sek, (rac)126b: 5min 15sek.

Das Diastereomerenverhältnis des Produkts entspricht dem des Edukts (70:30%).

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

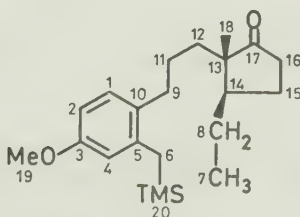
360(M; 6%), 235(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylpropyl-

kation; 14%) , 221(235-CH₂; 2%) , 207(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylkation; 8%) , 193(207-CH₂; 8%) , 148(221-TMS; 7%) , 135(207-CH₂SiMe₂; 15%) , 73(TMS; 100%).

¹³C-NMR: (rac)126a (90MHz, CDCl₃) -1,64ppm (prim., 20); 12,03ppm (prim., 7) ; 17,47ppm (prim., 18) ; 22,32ppm (sek., 6,8,11,15); 23,09ppm (sek., 6,8,11,15) ; 24,12ppm (sek., 6,8,11,15); 25,72ppm (sek., 6,8,11,15); 32,70ppm (sek., 12); 35,69ppm (sek., 9); 36,97ppm (sek., 16) ; 44,15ppm (tert., 14) ; 50,94ppm (quart., 13); 54,46ppm (prim., 19); 109,16ppm (tert., 2); 113,97ppm (tert., 4); 129,22ppm (tert., 1) ; 130,58ppm (quart., 10); 138,92ppm (quart., 5); 157,03ppm (quart., 3); 222,78ppm (quart., 17).

¹³C-NMR: (rac)126b (90 MHz, CDCl₃) 12,18ppm (prim., 7); 20,22ppm (prim., 18) ; 21,87ppm (sek., 6,8,11,15); 23,54ppm (sek., 6,8,11,15) ; 24,79ppm (sek., 6,8,11,15) ; 30,84ppm (sek., 12); 35,56ppm (sek., 16) ; 49,75ppm (tert., 14); 50,54ppm (quart., 13); 130,28ppm (quart., 10); 221,70ppm (quart., 17).

Die Signale der C-Atome 1,2,3,4,5,9,19 und 20 sowie eines der C-Atome 6,8,11,15 sind von denen des Hauptisomeren verdeckt.



(rac)126a

7.4.6 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(2-oxo)-cyclopentyl-(E)-propen 115

Eine Lösung von 313mg (2 mmol) 1-Trimethylsilyloxycyclopenten 92 in 6ml wasserfreiem Methylenchlorid wird bei -10°C mit 473mg (2,1

mmol) wasserfreiem Zinkbromid versetzt. Unter Rühren gibt man zu der Suspension mit einer Spritze eine Lösung von 500mg (2 mmol) (rac)38 in 6ml absolutem Methylenchlorid so zu, daß die Temperatur unter -5°C bleibt (Dauer: 10min). Man rührt noch eine Stunde bei -10°C und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Die grün-braune Suspension wird mit 10ml Wasser sowie etwas 30%-iger NaOH versetzt, um ausgefallenes Zinkhydroxyd zu lösen. Nach Zugabe des gleichen Volumens Ether und viermaliger Extraktion werden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt fällt als gelbes Öl an. Es besteht HPLC-chromatographisch aus drei Substanzen (Verhältnis 7:1:1 / Peakflächenintegrale) mit weiteren Verunreinigungen. Nach Kugelrohrdestillation (150°C/0,008 Torr) erhält man 322mg (51%) einer hellgelben Flüssigkeit, die HPLC-chromatographisch aus den drei Reaktionsprodukten ohne zusätzliche Verunreinigungen besteht. Ihr Verhältnis beträgt durch Abreicherung der leichter flüchtigen Komponenten 10:1:1, wobei es sich bei den letzteren um das 1:1-Diastereomeregemisch der (rac) 3-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(2-oxo)cyclopentylpropene 117a/b handelt.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10µ, Fließrate: 1,5ml/min; Fließmittel: CH₂Cl₂:99/ MeCN: 1 Vol%.

Retentionszeiten:

(rac)115: 5min 52sek.

(rac)117a/b: 4min 2sek; 4min 58sek.

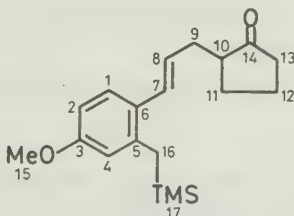
Die Zuordnung der Signale zu einer bestimmten Konfiguration ist nicht möglich.

MS: (rac)115 (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität 316 (M, 82%) , 301 (M-Me; 16%) , 233(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-

methoxy)phenylallylkation; 87%) , 217 (2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenylethynyl-Kation; 83%), 202(217-Me; 17%), 160(233-TMS; 89%), 159(233-HSiMe₃; 88%) , 145(217-CH₂SiMe₂; 65%), 129(160-OMe; 41%), 73(TMS; 100%), 59(HSiMe₂; 23%), 45(H₂SiMe; 35%).

Haupt- und Nebenprodukte können gaschromatographisch getrennt werden. Die Massenspektren der Nebenprodukte sind in der Massenverteilung identisch mit der des Hauptprodukts, lediglich die relativen Intensitäten der Signale unterscheiden sich.

¹³C-NMR: (rac)115 (90 MHz, CDCl₃) -1,44ppm (prim., 17); 20,55ppm (sek., 12) ; 23,95ppm (sek., 16) ; 28,92ppm (sek., 11); 33,25ppm (sek., 9) ; 38,01ppm (sek., 13) ; 49,05ppm (tert., 10) ; 54,88ppm (prim., 15); 109,98ppm (tert., 2); 113,95ppm (tert., 4); 126,12ppm (tert., 8); 126,75ppm (tert., 1) ; 127,69ppm (quart., 6) ; 129,64 ppm (tert., 7) ; 139,19ppm (quart., 5) ; 158,32ppm (quart., 3); 220,23ppm (quart., 14).

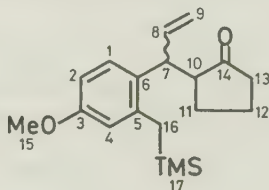


(rac)115

¹³C-NMR: (rac)117a/b (90 MHz, CDCl₃) -1,40ppm (prim., 17); -1,16 ppm (prim., 17); 20,42ppm (sek., 12) ; 20,62ppm (sek., 12); 23,44 ppm (sek., 16); 23,52ppm (sek., 16) ; 25,36ppm (sek., 11) ; 28,34 ppm (sek., 11) ; 38,63ppm (sek., 13); 38,72ppm (sek., 13); 42,48 ppm (tert., 7); 43,25ppm (tert., 7), 53,10ppm (tert., 10) ; 54,55 ppm (tert., 10) ; 54,85ppm (prim., 15) ; 54,87ppm (prim., 15); 109,46ppm (tert., 2); 109,68ppm (tert., 2); 114,36ppm (tert., 4); 114,62ppm (sek., 9) ; 114,70ppm (tert., 4) ; 116,91ppm (sek., 9);

128,29ppm (tert., 1); 129,79ppm (tert., 1); 130,08ppm (quart., 6); 131,25ppm (quart., 6) ; 137,33ppm (tert., 8) ; 139,71ppm (quart., 5) ; 140,10ppm (quart., 5) ; 140,23ppm (tert., 8) ; 157,28ppm (quart., 15) ; 157,32ppm (quart., 15) ; 218,75ppm (quart., 14); 219,45ppm (quart., 14).

Eine Zuordnung der jeweiligen Signale zu einem bestimmten Diastereomeren ist nicht möglich.



(rac)117a/b

7.4.6.1 Synthese von (rac)115 bei tiefen Temperaturen

Setzt man den oben angeführten Ansatz entsprechend der Synthese von (rac)49a (s. Abschnitt 7.4.1) bei -70°C um, so erhält man nach Aufarbeitung eine gelbe, zähe Flüssigkeit, die HPLC-chromatographisch (rac)115 und (rac)117a/b im Verhältnis 1,4:1:1 (Peakflächenintegrale) sowie zahlreiche weitere polarere Substanzen enthält. Die Kugelrohrdestillation des Rohprodukts liefert 140mg (22,1%) eines hellgelben Öls, das (rac)117a/b als 1:1-Diastereomere ngemisch angereichert enthält (Verhältnis (rac)115 zu (rac)117a/b = 0,8:1:1). Eine spektroskopische Unterscheidung der Diastereomeren von (rac)117a/b ist, da diese in äquimolarer Menge entstehen, jedoch nur nach einer eventuellen chromatographischen Trennung möglich.

7.4.7 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-3-(2-oxo)cyclopentyl-(Z)-propen 116

Analog der Synthese von (rac)115 (s. Abschnitt 7.4.6) werden folgende Substanzen bei -10°C umgesetzt:

1,288g (4 mmol) (rac)46 in 10ml Methylenchlorid (trocken), 626mg (4 mmol) 1-Trimethylsilyloxycyclopenten 92 in 10ml abs. CH₂Cl₂ und 946mg Zinkbromid (wasserfrei). Nach Aufarbeitung und Kugelrohrdestillation (160°C/ 0,008 Torr) erhält man 619mg (40,0%) einer gelben Flüssigkeit, die HPLC-chromatographisch aus vier Substanzen mit (rac)116 als Hauptverbindung besteht. Bei den Nebenprodukten handelt es sich um die beiden diastereomeren (rac) 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(2-oxo)cyclopentylpropene 118a/b sowie um das E-Isomer des Hauptprodukts (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-3-(2-oxo)cyclopentyl-(E)-propen 119. Der analytische Nachweis der Nebenprodukte ist allerdings nur durch GC/MS-Spektren gelungen. Vom Hauptprodukt konnte ein ¹³C-NMR Spektrum erhalten werden.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10µ, Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 99/MeCN: 1 Vol%.

	Retentionszeiten	Zusammensetzung (Peakflächenintegrale)
(rac) <u>116</u> :	5min 9sek	60%
(rac) <u>119</u> :	5min 56sek	7%
(rac) <u>118a/b</u> :	2min 56sek	5%
	3min 11sek	28%

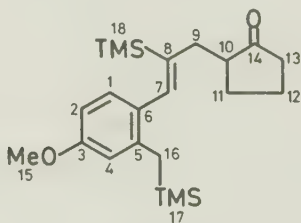
MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität.

388 (M; 4%) , 373 (M-Me; 15%) , 305 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilylallylkation;13%) , 217(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenylethynyl-Kation; 17%) , 202(217-Me; 4%) ,

73(TMS; 100%).

Nach gaschromatographischer Trennung können vier Substanzen mit der Masse $m/e = 388$ nachgewiesen werden, die alle analoge Spektren, wenn auch mit unterschiedlichen Signalintensitäten liefern.

$^{13}\text{C-NMR}$: (rac)116 (90 MHz, CDCl_3) -1,50ppm (prim., 17); -0,10ppm (prim., 18) ; 20,14ppm (sek., 12); 24,06ppm (sek., 16); 29,30ppm (sek., 11) ; 32,96ppm (sek., 9) ; 38,46ppm (sek., 13) ; 48,65ppm (tert., 10); 54,38ppm (prim., 15) ; 108,18ppm (tert., 2) ; 113,45 ppm (tert., 4) ; 130,13ppm (quart., 6) ; 130,21ppm (tert., 1); 139,63ppm (quart., 5) ; 140,13ppm (quart., 8) ; 142,59ppm (tert., 7); 158,40ppm (quart., 3); 219,08ppm (quart., 14).



(rac)116

7.4.7.1 Synthese von (rac)116 bei tiefen Temperaturen

Setzt man den angegebenen Ansatz entsprechend der Darstellung von (rac)115 (s. Abschnitt 7.4.6.1) bei -70°C um, so erhält man als Rohprodukt ein zähes Öl, das nach Kugelrohrdestillation ($160^\circ\text{C}/0,008$ Torr) 61mg (4%) eines gelben Öls liefert, welches HPLC-chromatographisch folgende, vom Produktspektrum analoge, von der Menge jedoch unterschiedliche Zusammensetzung hat.

HPLC: (Bedingungen und Retentionszeiten s. Abschnitt 7.4.7).

Zusammensetzung
(Peakflächenintegrale)

(rac)116:

22%

HPLC (Fortsetzung):

Zusammensetzung
(Peakflächenintegrale)

(rac) <u>119</u> :	5%
(rac) <u>118a/b</u> :	$\left\{ \begin{array}{l} 31\% \\ 42\% \end{array} \right.$

7.4.8 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2(S/R)-brom-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropanol-(1R/S) 50a/b

428mg (1 mmol) (rac)49a werden in 1,5ml Ether gelöst und mit 7ml DMSO versetzt. Zur klaren Lösung gibt man tropfenweise bis zur Trübung 0,35ml Wasser und fügt anschließend unter intensivem Rühren innerhalb von zwei Minuten 267mg (1,5 mmol) N-Bromsuccinimid in mehreren Portionen zu, wobei unter Erwärmung eine Farbänderung nach gelb-braun eintritt. Man rührt die Lösung 90 min bei Raumtemperatur und verteilt zwischen 30ml Wasser und 20ml n-Pentan. Die Pentanphase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bei Temperaturen ≤30°C eingedampft. Man erhält 522mg einer orange-braunen Flüssigkeit, die HPLC-chromatographisch neben zahlreichen nicht identifizierten Substanzen aus dem Produkt (rac)50a/b, nicht umgesetztem Edukt (rac)49a und den beiden diastereomeren (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-3(R/S)-brom-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)-cyclopentyl-(E)-propenen (rac)137a/b (Verhältnis etwa 1:1) besteht. Durch eine sich unmittelbar anschließende präparativ-mitteldruckchromatographische Trennung wird aus dem Rohprodukt das Bromhydrin (rac)50a/b isoliert und dieses wegen seiner Instabilität (s. Abschnitt 4.4.8.1) sofort ins Epoxyd (rac)51a/b

überführt.

Ausbeuten: Nach chromatographischer Reinigung wurden isoliert:

80mg (15,2%) (rac)50a/b und 250mg (49,9%) (rac)137a/b.

Chromatographische Daten:

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min.

Eine Trennung des Rohprodukts in die einzelnen Komponenten ist wegen ihrer unterschiedlichen Polarität mit nur einem Fließmittelgemisch nicht möglich. Folgende Fließmittel wurden daher verwendet:

a) CH₂Cl₂: 96/ MeCN: 4 Vol%. Retentionszeiten:

(rac)137a/b (keine Trennung beobachtbar): 1min 54sek.

(rac)49a: 2min 4sek.

(rac)50a/b (keine Trennung beobachtbar): 5min 16sek.

b) CH₂Cl₂: 90/ Cyclohexan: 10 Vol%. Retentionszeiten:

(rac)137b: 3min 32sek.

(rac)137a: 3min 51sek.

(rac)49a: 6min 5sek.

(rac)50a/b wird mit diesem Fließmittel nur sehr langsam eluiert und ist daher nicht beobachtbar.

MPLC: Säule: 230x20 mm, Füllmaterial: Lichroprep Si60/15-25 μ ,
Fließrate: 5,5ml/min, Druck: 11bar, Fließmittel: CH₂Cl₂:
96/ MeCN: 4 Vol%.

Isoliert wurden 250mg (49,9%) der diastereomeren α -Bromketone (rac)137a/b, die mit etwas Edukt (rac)49a verunreinigt sind sowie 80mg (15,2%) der Bromhydrin-Diastereomeren (rac)50a/b. Das Gemisch der α -Bromketone wurde unter gleichen Bedingungen mit folgendem Fließmittel erneut chromatographiert:

Fließmittel: CH₂Cl₂: 90/ Cyclohexan: 10 Vol%. Isoliert wurden:

24mg (5%) reines (rac)137b, 98mg (19%) Diastereomergemisch (rac)137a/b und 57mg (11%) reines (rac)137a (die Ausbeuten sind auf (rac)49a bezogen).

Spektroskopische Daten

1) (rac)50a/b:

MS: (70eV, 110°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

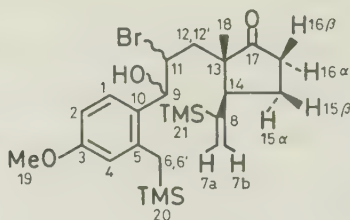
524/526(M; 1/1%), 506/508(M-H₂O; 9/10%), 444(1-(2-Trimethylsilyl-methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1-methyl-2-oxo-5-(1-trimethylsilyl)-vinyl)cyclopentylpropenoxyd ; 16%) , 434/436 (506/ 508-CH₂SiMe₂; 3/3%), 428(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1-methyl-2-oxo-5-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen; 10%), 311/313 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-brom-allylkation; 3 / 3%) , 249 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylpropen-(1,2)-oxyd-Kation;13%), 233(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenylallylkation ; 100%) , 223(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy-benzylalkohol-Kation; 68%), 217(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy-phenylethynyl-Kation; 15%), 207(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy-benzylkation; 32%) , 196(2-Methyl-3-(1-trimethylsilyl)vinylcyclopentanon-Kation; 25%), 73(TMS; 91%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,012ppm (s; 9H) 20 ; 0,072ppm (s; 9H) 21; 0,852ppm (s; 3H) 18 ; 1,70-1,80ppm (m; 1H) 15α ; 1,90-2,37ppm (m; 5H) 12, 12', 15β, 16α/β ; 2,043ppm (AB; J= 13,85Hz; 1H) 6; 2,074ppm (AB; J= 13,85Hz; 1H) 6'; 2,37-2,48ppm (s(breit); 1H) OH; 2,85-2,90ppm (m; 1H) 14 ; 3,755ppm (s; 3H) 19 ; 4,422ppm (dt; J_{H11, H12} = 7,70Hz, J_{H11, H12'}, H9 = 3,95Hz ; 1H) 11 ; 5,022ppm (d; J= 3,95Hz; 1H) 9 ; 5,257ppm (t; J_{H7b, H7a, H14} = 1,60Hz; 1H) 7b ; 5,421 ppm (d; J= 1,60Hz; 1H) 7a ; 6,492ppm (d; J= 2,70Hz; 1H) 4 ; 6,658 ppm (dd; J_{H2, H1} = 8,70Hz, J_{H2, H4} = 2,70Hz ; 1H) 2 ; 7,393ppm (d; J= 8,70Hz; 1H) 1.

Das isolierte Produkt besteht aus zwei Isomeren im Verhältnis 92:8%. Folgende Signale des Nebenisomers sind erkennbar:

0,975ppm (s; 3H) 18; 4,870ppm (d; J= 10,0Hz; 1H) 9; 5,192ppm (1H) 7b; 5,913ppm (1H) 7a; 7,320ppm (d; J=8,7Hz; 1H) 1. Die Kopplungs-

muster von 7a/b sind nicht sicher feststellbar.



(rac) 50a/b

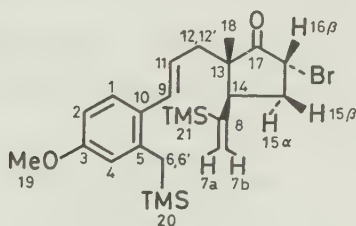
2) (rac) 137a:

MS: (70eV, 135°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität
 506/508(M; 7/8%) , 491/493 (M-Me; 2/2%) , 428(1-(2-Trimethylsilyl-
 methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1-methyl-2-oxo-5-(1-trimethylsilyl)-
 vinyl)cyclopentylpropen ; 3%) , 233 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-
 methoxy)phenylallylkation ; 91%) , 217 (2-Trimethylsilylmethyl-4-
 methoxyphenylethynyl-Kation; 26%) , 207(2-Trimethylsilylmethyl-4-
 methoxybenzylkation; 17%) , 202(233-OMe; 11%) , 193(207-CH₂; 7%) ,
 73(TMS; 100%). 137a und 137b liefern gleiche Massenspektren.

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,006ppm (s; 9H) 20 ; 0,160ppm (s; 9H)
 21; 0,943ppm (s; 3H) 18 ; 2,125ppm (AB; J= 13,65Hz; 1H) 6 ; 2,149
 ppm (AB; J= 13,65Hz; 1H) 6' ; 2,274ppm (AB,dd; J_{H15β, H15α}= 14,75
 Hz, J_{H15β, H14}= 6,25Hz, J_{H15β, H16β}= 3,00Hz; 1H) 15β; 2,387ppm (AB,
 dd; J_{H12, H12'}= 14,30Hz , J_{H12, H11}= 7,65Hz , J_{H12, H9}= 1,30Hz ; 1H)
 12 ; 2,473ppm (AB,dd ; J_{H15α, H15β}= 14,75Hz , J_{H15α, H14}= 9,90Hz,
 J_{H15α, H16β}= 6,90Hz; 1H) 15α; 2,582ppm (AB,dd; J_{H12', H12}= 14,30Hz,
 J_{H12', H11}= 7,20Hz , J_{H12', H9}= 1,60Hz ; 1H) 12' ; 3,365ppm (dd;
 J_{H14, H15α}= 9,90Hz ; J_{H14, H15β}= 6,25Hz ; 1H) 14 ; 3,769ppm (s; 3H)
 19; 4,416ppm (dd; J_{H16β, H15α}= 6,90Hz, J_{H16β, H15β}=3,00Hz; 1H) 16β;
 5,660ppm (dd; J_{H7b, H7a}= 1,90Hz, J_{H7b, H14}= 0,90Hz; 1H) 7b; 5,700
 ppm (d ; J= 1,90Hz ; 1H) 7a ; 5,930ppm (ddd ; J_{H11, H9}= 15,50Hz,
 J_{H11, H12}= 7,65 Hz , J_{H11, H12'}= 7,20Hz ; 1H) 11 ; 6,490ppm (d; J=

2,75Hz ; 1H) 4 ; 6,520ppm (d (breite Signale) ; $J_{H9,H11} = 15,50\text{Hz}$; 1H) 9 ; 6,612ppm (dd; $J_{H2,H1} = 8,60\text{Hz}$, $J_{H2,H4} = 2,75\text{Hz}$; 1H) 2 ; 7,387 ppm (d; $J = 8,60\text{Hz}$; 1H) 1.

^{13}C -NMR: (90 MHz, CDCl_3) -1,28ppm (prim., 20); -0,58ppm (prim., 21) ; 19,45ppm (prim., 18) ; 24,12ppm (sek., 6) ; 36,68ppm (sek., 12) ; 41,52ppm (sek., 15) ; 44,46ppm (tert., 14,16) ; 45,71ppm (tert., 14,16) ; 53,25ppm (quart., 13) ; 55,07ppm (prim., 19); 110,11ppm (tert., 2) ; 114,13ppm (tert., 4) ; 123,94ppm (tert., 11) ; 127,18ppm (tert., 1) ; 127,86ppm (quart., 10) ; 128,37ppm (sek., 7); 131,75ppm (tert., 9); 139,49ppm (quart., 5); 150,17ppm (quart., 8); 158,53ppm (quart., 3); 214,35ppm (quart., 17).



(rac)137a

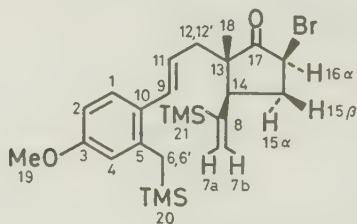
3) (rac)137b:

MS: siehe (rac)137a.

^1H -NMR: (360 MHz, CDCl_3) -0,010ppm (s; 9H) 20 ; 0,190ppm (s; 9H) 21; 0,960ppm (s; 3H) 18 ; 2,090ppm (AB; $J = 13,65\text{Hz}$; 1H) 6 ; 2,118 ppm (AB; $J = 13,65\text{ Hz}$; 1H) 6' ; 2,266ppm (AB,dd; $J_{H15\alpha,H15\beta} = 12,80\text{ Hz}$, $J_{H15\alpha,H14} = 12,80\text{Hz}$, $J_{H15\alpha,H16\alpha} = 12,20\text{Hz}$; 1H) 15 α ; 2,321ppm (AB,dd ; $J_{H12,H12'} = 14,30\text{Hz}$, $J_{H12,H11} = 7,50\text{Hz}$, $J_{H12,H9} = 1,25\text{Hz}$; 1H) 12; 2,513ppm (AB,dd; $J_{H15\beta,H15\alpha} = 12,80\text{Hz}$, $J_{H15\beta,H16\alpha} = 8,40\text{Hz}$, $J_{H15\beta,H14} = 5,70\text{Hz}$; 1H) 15 β ; 2,552ppm (AB,dd; $J_{H12',H12} = 14,30\text{Hz}$, $J_{H12',H11} = 7,50\text{Hz}$, $J_{H12',H9} = 1,50\text{Hz}$; 1H) 12' ; 3,053ppm (dd; $J_{H14,H15\alpha} = 12,80\text{Hz}$, $J_{H14,H15\beta} = 5,70\text{ Hz}$; 1H) 14 ; 3,777ppm (s; 3H) 19 ; 4,217ppm (dd; $J_{H16\alpha,H15\alpha} = 12,20\text{ Hz}$, $J_{H16\alpha,H15\beta} = 8,40\text{Hz}$; 1H)

16 α ; 5,760ppm (d; J= 1,90Hz; 1H) 7a; 5,794ppm (dt; J_{H11, H9} = 15,60 Hz, J_{H11, H12, H12'} = 7,50Hz; 1H) 11 ; 5,808 ppm (dd; J_{H7b, H7a} = 1,90 Hz, J_{H7b, 14} = 0,90Hz; 1H) 7b; 6,488ppm (d; J= 2,75Hz; 1H) 4; 6,498 ppm (d(breite Signale); J_{H9, H11} = 15,60Hz ; 1H) 9 ; 6,604ppm (dd; J_{H2, H1} = 8,60Hz , J_{H2, H4} = 2,75Hz; 1H) 2 ; 7,256 ppm (d; J= 8,60Hz; 1H) 1.

¹³C-NMR: (90 MHz, CDCl₃) -1,38ppm (prim., 20) ; -0,25ppm (prim., 21) ; 20,54ppm (prim., 18) ; 24,09ppm (sek., 6) ; 36,81ppm (sek., 12); 40,82ppm (sek., 15); 44,63ppm (tert., 16) ; 48,17ppm (tert., 14) ; 52,05ppm (quart., 13) ; 55,09ppm (prim., 19) ; 110,13ppm (tert., 2) ; 114,13ppm (tert., 4) ; 123,42ppm (tert., 11); 126,94 ppm (tert., 1) ; 127,54ppm (quart., 10) ; 129,52ppm (sek., 7); 132,54ppm (tert., 9) ; 139,70ppm (quart., 5) ; 148,82ppm (quart., 8); 158,72ppm (quart., 3); 213,57ppm (quart., 17).



(rac)137b

7.4.9 (rac)137a/b durch Umlagerung von (rac)50a/b

65mg (0,12mmol) Bromhydrin (rac)50a/b, das chromatographisch einheitlich ist (insbesondere frei von den isomeren α -Bromketonen (rac)137a/b) und NMR-spektroskopisch aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 92:8% besteht, wird in 3ml abs. Methylenchlorid gelöst und 48h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nachdem HPLC-chromatographisch kein Bromhydrin mehr nachweisbar ist - die Umlagerung ist nach 24h bereits größtenteils abgelaufen - wird die farblose

Lösung eingedampft. Man erhält 61mg (97%) eines Gemisches aus zwei Substanzen mit geringen Verunreinigungen, bei denen es sich chromatographisch und spektroskopisch um (rac)137a sowie (rac)137b im Verhältnis 91:9% (lt. ¹H-NMR) handelt. Die Analyse der Substanzen erfolgte durch spektroskopischem Vergleich mit den bei der Herstellung des Bromhydrins isolierten α-Bromketonen. Chromatographische und spektroskopische Daten: siehe Abschnitt 7.4.8.

7.4.10 (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1R,2R)-oxyd (rac)51a bzw. -(1S,2S)-oxyd (rac)51b

47mg (0,09 mmol) frisch isoliertes und chromatographisch sauberes (rac)50a/b, das zu 92% aus nur einem Diastereomeren besteht, wird in 2ml Methanol (trocken) gelöst, mit 75mg (0,54 mmol) wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Suspension wird der Rückstand zwischen Wasser und Isohexan verteilt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Isohexan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Man erhält ein hellgelbes Öl, das HPLC-chromatographisch aus einer Substanz mit geringen Verunreinigungen besteht. Das Produkt besitzt NMR-spektroskopisch eine Diastereomerenreinheit von 95%.

Ausbeute: 39mg (97%).

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10μ, Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 96/MeCN: 4 Vol%.

Retentionszeit: 2min 55sek (Eine Trennung der Diastereomeren wird nicht beobachtet).

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

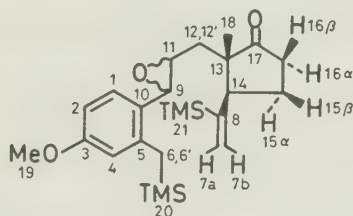
444 (M; 20%) , 429 (M-Me; 6%) , 249 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-

methoxy)phenylpropen-(1,2)-oxyd-Kation; 41%), 233(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylkation; 32%) , 219(249-CH₂O;8%), 207(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylkation; 82%) , 159(233-HSiMe₃; 56%), 73(TMS; 100%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,037ppm (s; 9H) 20 ; 0,146ppm (s; 9H) 21 ; 0,931ppm (s; 3H) 18 ; 1,704ppm (AB,d; J_{H12,H12'} = 14,55Hz, J_{H12,H11} = 7,30Hz; 1H) 12 ; 1,943ppm (AB,td; J_{H15α,H15β} = 12,80Hz, J_{H15α,H14,H16β} = 10,70Hz, J_{H15α,H16α} = 8,30Hz ; 1H) 15α ; 1,977ppm (AB,d; J_{H12',H12} = 14,55Hz, J_{H12',H11} = 4,20Hz ; 1H) 12' ; 2,048ppm (AB,ddd; J_{H15β,H15α} = 12,80Hz, J_{H15β,H16β} = 9,00Hz, J_{H15β,H14} = 6,50 Hz, J_{H15β,H16α} = 2,65 Hz ; 1H) 15β ; 2,173ppm (AB; J = 13,75Hz; 1H) 6 ; 2,192ppm (AB; J = 13,75Hz; 1H) 6' ; 2,272ppm (ddd; J_{H16β,H16α} = 19,10Hz, J_{H16β,H15α} = 10,70Hz, J_{H16β,H15β} = 9,00Hz; 1H) 16β ; 2,479 ppm (ddd ; J_{H16α,H16β} = 19,10Hz , J_{H16α,H15α} = 8,30Hz , J_{H16α,H15β} = 2,65Hz ; 1H) 16α ; 2,921 ppm (ddd; J_{H11,H12} = 7,30Hz , J_{H11,H12'} = 4,20Hz, J_{H11,H9} = 2,25Hz; 1H) 11; 3,160ppm (dd; J_{H14,H15α} = 10,70 Hz, J_{H14,H15β} = 6,50Hz ; 1H) 14 ; 3,559ppm (d; J = 2,25Hz ; 1H) 9; 3,757ppm (s; 3H) 19 ; 5,689ppm (AB; J = 2,10Hz ; 1H) 7a ; 5,796ppm (AB,d; J_{H7b,H7a} = 2,10Hz, J_{H7b,H14} = 0,65Hz ; 1H) 7b ; 6,504ppm (d; J = 2,60Hz ; 1H) 4 ; 6,596ppm (dd; J_{H2,H1} = 8,55Hz, J_{H2,H4} = 2,60Hz; 1H) 2; 7,001ppm (d; J = 8,55Hz; 1H) 1. Das Produkt besteht zu mindestens 95% aus nur einem Diastereomeren mit unbekannter Konfiguration. Die Signale des anderen Diastereomeren können wegen ihrer geringen Intensität sowie der Überlagerung durch das Hauptisomer nicht zugeordnet werden. Sicher detektierbar ist lediglich die angulare Methylgruppe 18 (s; 1,057ppm).

¹³C-NMR: (90 MHz, CDCl₃) -1,40ppm (prim., 20) ; -0,47ppm (prim., 21) ; 19,13ppm (prim., 18) ; 23,33ppm (sek., 6) ; 25,74ppm (sek., 15); 37,23ppm (sek., 12) ; 39,45ppm (sek., 16) ; 47,97ppm (tert., 14) ; 51,77ppm (quart., 13) ; 55,08ppm (prim., 19) ; 56,02ppm

(tert., 11) ; 58,78ppm (tert., 9); 109,71ppm (tert., 2) ; 114,32 ppm (tert., 4) ; 125,93ppm (quart., 10) ; 126,09ppm (tert., 1); 128,59ppm (sek., 7) ; 140,73ppm (quart., 5) ; 150,74ppm (quart., 8); 158,81ppm (quart., 3); 221,89ppm (quart., 17).



(rac) 51a/b

7.4.11 Versuchte Darstellung von (rac)11α/β-Hydroxyöstrommethyl-ether 42a/b

30mg (0,068 mmol) (rac) 51a/b werden in 3ml abs. Acetonitril, das mit 5 Tropfen (ca. 0,12ml) Wasser versetzt ist, auf Rückfluß erhitzt. Zu der siedenden, klaren Lösung gibt man 100mg (0,66 mmol) Cäsiumfluorid auf einmal zu, erhitzt weitere 12 Stunden das sich bildende hellgelbe Zweiphasengemisch und dampft dieses anschließend ein. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Ether verteilt, die wässrige Phase abtrennt, zweimal ausgeethert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen erhält man 27mg (Theorie: 25mg) einer hellgelben Flüssigkeit, die HPLC-chromatographisch neben nicht näher analysierten Verunreinigungen im wesentlichen aus einer Substanz besteht, welche als (rac) 1-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1R/S,2R/S)-oxyd 138a/b identifiziert werden konnte. (rac) 138a/b ist nahezu diastereomerenrein;

über die Konfiguration ist jedoch vorläufig keine Aussage möglich.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,

Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 96/MeCN: 4 Vol%.

Retentionszeiten:

(rac)138a/b: 3min 32sek. Keine Trennung der Diastereomeren beobachtbar.

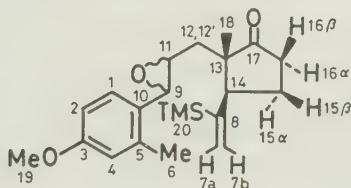
(rac)51a/b (Edukt): 2min 53sek. Das Edukt wird nach abgeschlossener Reaktion nicht mehr detektiert.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

372(M; 5%), 195(2-Methyl-3-(1-trimethylsilyl)vinyl-cyclopentanon-Kation; 6%), 194(195-H; 18%), 179(194-Me; 14%), 177(1-(2-Methyl-4-methoxy)phenylpropen-(1,2)-oxyd-Kation; 21%), 161(1-(2-Methyl-4-methoxy)phenylallylkation; 11%), 135(2-Methyl-4-methoxybenzyl-Kation; 100%), 122(194-CH₂SiMe₃; 7%), 121(135-CH₂; 8%), 105(135-CH₂O; 21%), 73(TMS; 68%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,146ppm (s; 9H) 20 ; 0,928ppm (s; 3H) 18; 1,805ppm (AB,d; J_{H12,H12'} = 14,45Hz, J_{H12,H11} = 6,20Hz; 1H) 12; 1,899ppm (AB,d; J_{H12',H12} = 14,45Hz, J_{H12',H11} = 5,25Hz ; 1H) 12'; 1,945ppm (AB,td ; J_{H15 α ,H15 β} = 12,80Hz, J_{H15 α ,H14,H16 β} = 10,60Hz, J_{H15 α ,H16 α} = 8,30Hz; 1H) 15 α ; 2,043ppm (AB,ddd; J_{H15 β ,H15 α} = 12,80 Hz, J_{H15 β ,H16 β} = 9,10Hz, J_{H15 β ,H14} = 6,50Hz, J_{H15 β ,H16 α} = 2,65Hz; 1H) 15 β ; 2,245ppm (ddd; J_{H16 β ,H16 α} = 19,00Hz, J_{H16 β ,H15 α} = 10,60Hz, J_{H16 β ,H15 β} = 9,10Hz; 1H) 16 β ; 2,372ppm (s; 3H) 6 ; 2,470ppm (ddd; J_{H16 α ,H16 β} = 19,00Hz, J_{H16 α ,H15 α} = 8,30Hz, J_{H16 α ,H15 β} = 2,65Hz; 1H) 16 α ; 2,932ppm (ddd; J_{H11,H12} = 6,20Hz, J_{H11,H12'} = 5,25Hz, J_{H11,H9} = 2,15Hz; 1H) 11 ; 3,096ppm (ddd ; J_{H14,H15 α} = 10,60Hz, J_{H14,H15 β} = 6,50Hz, J_{H14,H7b} = 0,85Hz; 1H) 14 ; 3,653ppm (d; J = 2,15Hz; 1H) 9; 3,770ppm (s; 3H) 19 ; 5,685ppm (d; J = 2,00Hz; 1H) 7a ; 5,780ppm (dd; J_{H7b,H7a} = 2,00Hz, J_{H7b,H14} = 0,85Hz; 1H) 7b ; 6,684ppm (d; J =

2,60Hz; 1H) 4 ; 6,686ppm (dd; $J_{H2, H1} = 9,20\text{Hz}$, $J_{H2, H4} = 2,60\text{Hz}$; 1H) 2; 7,047ppm (d; $J = 9,20\text{Hz}$; 1H) 1.



(rac)138a/b

7.4.12 Versuchte Epoxydierung von (rac)49a mit m-Chlorperbenzoesäure

Eine Lösung von 1,284g (3 mmol) (rac)49a in 15ml Methylenchlorid wird mit 12ml 20%-iger Kaliumhydrogencarbonatlösung versetzt. Das sich bildende Zweiphasengemisch wird auf ca. 3°C abgekühlt und unter intensivem Rühren mit 833mg 80,8%-iger m-Chlorperbenzoesäure (jodometrisch bestimmt) entsprechend 673mg (3,9 mmol) reine Persäure im Verlauf einer Stunde so versetzt, daß die Temperatur unter 5°C bleibt. Man rührt weitere drei Stunden im Eisbad, bis mit KJ/Stärkepapier keine Persäure mehr nachweisbar ist und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Zugabe von 20ml Ether wird die wässrige Phase abgetrennt, zweimal ausgeethert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 20%-iger KHCO_3 -Lösung gewaschen. Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen liefern 1,746g eines gelb-orangen, äußerst zähen Öls, das sich im Vakuum stark aufbläht und zum Verspritzen neigt. Das Rohprodukt besteht HPLC-chromatographisch neben zahlreichen nicht identifizierten Substanzen sowie Edukt, aus zwei in nahezu gleichem Verhältnis gebildeten Verbindungen, die als die diastereomeren (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-

(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentyl-propylenglycol-(1S/R, 2R/S)-mono-m-chlorbenzoate-(1) 133a/b identifiziert werden konnten. Durch präparative Mitteldruckchromatographie können die isomeren β -Hydroxy-m-chlorbenzoate von den übrigen Verbindungen abgetrennt und teilweise in die "reinen" Diastereomeren separiert werden, welche sich aber NMR-spektroskopisch wiederum als Gemische aus jeweils zwei Substanzen erweisen. Bei diesen allerdings in wesentlich geringerer Menge entstehenden NebenkompONENTEN handelt es sich um die diastereomeren (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentyl-propylenglycol-(1R/S, 2S/R)-mono-m-chlorbenzoate-(2) 134a/b.

Ausbeute: Nach chromatographischer Reinigung werden isoliert: (rac)133a/b und (rac)134a/b: 836mg (46,4%). Hellgelbes, zähes Öl, das im Tiefkühlschrank (-20°C) erstarrt.

(rac)49a (Edukt): 110mg (8,6% der eingesetzten Menge).

Chromatographische Daten:

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min.

a) Fließmittel: CH₂Cl₂: 96/ MeCN: 4 Vol%.
Retentionszeiten:

(rac)49a (Edukt): 2min 15sek.

(rac)133a/b: 3min 46sek und 4min 6sek. Eine Zuordnung der Signale zu einem bestimmten Diastereomeren ist nicht möglich.

(rac)134a/b: nicht erkennbar.

b) Fließmittel: CH₂Cl₂: 99/ MeCN: 1 Vol%.

	Retentionszeiten	Zusammensetzung ^{a)} (Peakflächenintegrale)
(rac) <u>133a/b</u>	11min 3sek	42%
	14min 5sek	48%
(rac) <u>134a/b</u>	10min 6sek	4%
	12min 45sek	6%

Anmerkung: a) Die Zuordnung zu einem bestimmten Diastereomeren

ist nicht möglich.

MPLC: Säule: 230x20 mm, Füllmaterial: Lichroprep Si60/15-25 μ ,
Fließrate: 5ml/min, Druck: 8bar. Fließmittel: CH₂Cl₂: 96/
MeCN: 4 Vol%.

Erhalten werden:

-89mg (rac)133 (Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit. Enthält eines der beiden Isomeren von (rac)134).

-676mg Isomerengemisch (enthält alle vier Isomeren).

-71mg (rac)133 (Diastereomer mit längerer Retentionszeit. Enthält das zweite der (rac)134 Isomeren).

Spektroskopische Daten:

MS: (70eV, 140°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

444(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-3-(1-methyl-2-oxo-5-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1,2)-oxyd; 7%), 429 (444-Me; 3%), 362/364 (2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzyl-(3-chlor)benzoat; 15/5%), 249 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenylpropen-(1,2)-oxyd-Kation; 21%), 236(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxystyrol oxyd-Kation; 33%), 233(1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylkation; 19%), 223(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylalkohol-Kation; 18%), 221 (2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzoyl-Kation;16%), 207(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylkation; 50%), 195(1-Methyl-2-oxo-5-(1-trimethylsilyl)vinyl-cyclopentyl-Kation; 5%), 156/158 (3-Chlorbenzoesäure ; 43/14%), 139/141(156/158-OH; 61/20%), 111/113 (139/141-CO; 26/8%), 73(TMS; 100%). Ein Molekülion (m/e= 600/602) konnte nicht detektiert werden. Das Massenspektrum ist vom Isomerengemisch aufgenommen worden.

¹H-NMR: (rac)133 (360 MHz, CDCl₃)

a) Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit:

0,014ppm (s; 9H) 20 ; 0,068ppm (s; 9H) 21 ; 0,905ppm (s; 3H) 18;

1,472ppm (AB,d ; $J_{H12,H12'} = 13,25\text{Hz}$, $J_{H12,H11} = 8,00\text{Hz}$; 1H) 12;
 1,645-1,743ppm (m ; 1H) 15 α ; 1,826-2,108ppm (m; 3H) 15 β , 16 α/β ;
 1,951ppm (AB,d ; $J_{H12',H12} = 13,25\text{Hz}$, $J_{H12',H11} = 7,70\text{Hz}$; 1H) 12';
 2,208ppm (AB; $J = 13,95\text{Hz}$; 1H) 6; 2,283ppm (AB; $J = 13,95\text{Hz}$; 1H) 6';
 2,749ppm (dd(breitere Signale); $J_{H14,H15\alpha} = 11,0\text{Hz}$, $J_{H14,H15\beta} = 7,5$
 Hz; 1H) 14 ; 3,787ppm (s; 3H) 19 ; 4,713 (q(breitere Signale); $J =$
 8,0Hz; 1H) 11 ; 5,593ppm (d ; $J = 2,15\text{Hz}$; 1H) 7a ; 5,715ppm (dd;
 $J_{H7b,H7a} = 2,15\text{Hz}$, $J_{H7b,H14} = 1,05\text{Hz}$; 1H) 7b; 6,391ppm (d; $J_{H9,H11} =$
 8,40Hz; 1H) 9 ; 6,561ppm (d ; $J = 2,25\text{Hz}$; 1H) 4 ; 6,722ppm (dd;
 $J_{H2,H1} = 8,70\text{Hz}$, $J_{H2,H4} = 2,25\text{Hz}$; 1H) 2; 7,362ppm (t; $J_{H27,H26,H28} =$
 7,85Hz; 1H) 27 ; 7,397ppm (d ; $J = 8,70\text{Hz}$; 1H) 1 ; 7,510ppm (ddd;
 $J_{H26,H27} = 7,85\text{Hz}$, $J_{H26,H24} = 2,20\text{Hz}$, $J_{H26,H28} = 1,30\text{Hz}$; 1H) 26;
 7,958ppm (dt ; $J_{H28,H27} = 7,85\text{Hz}$, $J_{H28,H24,H26} = 1,30\text{Hz}$; 1H) 28;
 8,044ppm (dd; $J_{H24,H26} = 2,20\text{Hz}$, $J_{H24,H28} = 1,30\text{Hz}$; 1H) 24.

b) Diastereomer mit längerer Retentionszeit:

0,023ppm (s; 9H) 20 ; 0,037ppm (s; 9H) 21 ; 0,920ppm (s; 3H) 18;
 1,509ppm (AB,d ; $J_{H12,H12'} = 14,60\text{Hz}$, $J_{H12,H11} = 2,00\text{Hz}$; 1H) 12;
 1,622ppm (AB,d; $J_{H12',H12} = 14,60\text{Hz}$, $J_{H12',H11} = 10,45\text{Hz}$; 1H) 12';
 1,762- 2,015ppm (m; 2H) 15 α/β ; 2,177ppm (AB; $J = 14,05\text{Hz}$; 1H) 6;
 2,282ppm (dt; $J_{H16\beta,H16\alpha} = 19,35\text{Hz}$, $J_{H16\beta,H15\alpha/\beta} = 9,75\text{Hz}$; 1H) 16 β ;
 2,303ppm (AB; $J = 14,05\text{Hz}$; 1H) 6'; 2,459ppm (ddd; $J_{H16\alpha,H16\beta} = 19,35$
 Hz, $J_{H16\alpha,H15\alpha} = 7,70\text{Hz}$, $J_{H16\alpha,H15\beta} = 3,15\text{Hz}$; 1H) 16 α ; 2,758ppm (dd;
 $J_{H14,H15\alpha} = 10,75\text{Hz}$, $J_{H14,H15\beta} = 7,00\text{Hz}$; 1H) 14 ; 3,763ppm (s; 3H)
 19; 4,164ppm (dddd; $J_{H11,H12'} = 10,45\text{Hz}$, $J_{H11,H9} = 5,45\text{Hz}$, $J_{H11,OH} =$
 2,80Hz, $J_{H11,H12} = 2,00\text{Hz}$; 1H) 11; 4,474ppm (d; $J = 2,80\text{Hz}$; 1H) OH;
 5,640ppm (d; $J = 1,90\text{Hz}$; 1H) 7a ; 5,689-5,702ppm (m; 1H) 7b; 6,213
 ppm (d; $J = 5,45\text{Hz}$; 1H) 9 ; 6,542ppm (d; $J = 2,65\text{Hz}$; 1H) 4; 6,688ppm
 (dd ; $J_{H2,H1} = 8,65\text{Hz}$, $J_{H2,H4} = 2,65\text{Hz}$; 1H) 2 ; 7,373ppm (t;
 $J_{H27,H26,H28} = 7,90\text{Hz}$; 1H) 27 ; 7,445ppm (d; $J = 8,65\text{Hz}$; 1H) 1;
 7,514ppm (ddd; $J_{H26,H27} = 7,90\text{Hz}$, $J_{H26,H24} = 2,30\text{Hz}$, $J_{H26,H28} = 1,30$

Hz; 1H) 26; 7,992ppm (dt; $J_{H28, H27} = 7,90\text{Hz}$, $J_{H28, H24, H26} = 1,30\text{Hz}$;
1H) 28; 8,074ppm (dd; $J_{H24, H26} = 2,30\text{Hz}$, $J_{H24, H28} = 1,30\text{Hz}$; 1H) 24.

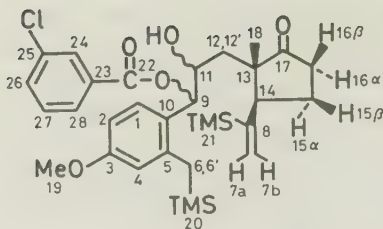
¹³C-NMR: (rac)133 (90 MHz, CDCl₃)

a) Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit:

-1,33ppm (prim., 20); -0,50ppm (prim., 21); 15,80ppm (prim., 18);
23,55ppm (sek., 6) ; 27,76ppm (sek., 15) ; 34,27ppm (sek., 12);
38,00ppm (sek., 16); 48,51ppm (tert., 14); 54,76ppm (quart., 13);
55,05ppm (prim., 19) ; 76,05ppm (tert., 11); 80,35ppm (tert., 9);
110,38ppm (tert., 2) ; 114,51ppm (tert., 4) ; 125,05ppm (quart.,
10); 127,48ppm (sek., 7); 127,97ppm (tert., 1); 128,91ppm (tert.,
24,27,28); 129,58ppm (tert., 24,27,28) ; 129,87ppm (tert., 24,27,
28) ; 132,11ppm (quart., 23) ; 132,98ppm (tert., 26) ; 134,40ppm
(quart., 25) ; 141,61ppm (quart., 5) ; 150,68ppm (quart., 8);
159,18ppm (quart., 3); 165,72ppm (quart., 22); 223,49ppm (quart.,
17).

b) Diastereomer mit längerer Retentionszeit:

-1,20ppm (prim., 20) ; 0,66ppm (prim., 21); 16,18ppm (prim., 18);
23,44ppm (sek., 6) ; 25,70ppm (sek., 15) ; 36,39ppm (sek., 12);
39,29ppm (sek., 16); 50,02ppm (tert., 14); 51,93ppm (quart., 13);
55,04ppm (prim., 19); 70,55ppm (tert., 11) ; 76,14ppm (tert., 9);
110,15ppm (tert., 2) ; 114,54ppm (tert., 4) ; 126,50ppm (quart.,
10); 127,95ppm (tert., 1); 128,74ppm (sek., 7); 128,98ppm (tert.,
24,27,28) ; 129,58ppm (tert., 24,27,28); 129,76ppm (tert., 24,27,
28) ; 132,18ppm (quart., 23) ; 132,83ppm (tert., 26) ; 134,39ppm
(quart., 25) ; 140,15ppm (quart., 5) ; 149,82ppm (quart., 8);
158,82ppm (quart., 3); 164,48ppm (quart., 22); 225,73ppm (quart.,
17).

(rac)133a/b

Die Signale der in geringerer Menge gebildeten Propylenglycol-mono-m-chlorbenzoate-(2) (rac)134 sind zwar erkennbar, werden aber stark durch die m-Chlorbenzoate-(1) (rac)133 überlagert bzw. verdeckt, so daß nur wenige Signale sicher identifiziert werden können.

¹H-NMR: (rac)134 (360 MHz, CDCl₃)

a) Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit:

0,786ppm (s; 3H) 18; 6,160ppm (d; J= 6,45Hz; 1H) 9.

b) Diastereomer mit längerer Retentionszeit:

0,843ppm (s; 3H) 18; 4,725ppm (dt; J_{H11, H12'} = 10,05Hz, J_{H11, H9, H12} = 6,45Hz; 1H) 11; 5,506ppm (d; J= 2,30Hz; 1H) 7a; 5,609ppm (dd; J_{H7b, H7a} = 2,30Hz, J_{H7b, H14} = 0,90Hz; 1H) 7b; 6,314 ppm (d; J= 6,45 Hz; 1H) 9; 6,554ppm (d; J= 2,70Hz; 1H) 4; 7,362 ppm (t; J_{H27, H26, H28} = 7,80Hz; 1H) 27; 7,436ppm (d; J= 8,60Hz; 1H) 1; 7,963ppm (dt; J_{H28, H27} = 7,80Hz, J_{H28, H24, H26} = 1,35Hz; 1H) 28.

¹³C-NMR: (rac)134 (90 MHz, CDCl₃)

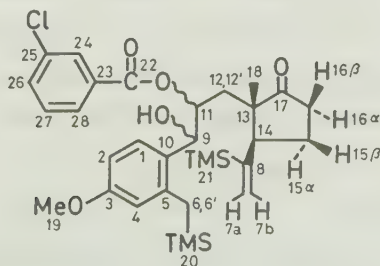
a) Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit:

-1,22ppm (prim., 20); -0,10ppm (prim., 21); 19,50ppm (prim., 18); 25,52ppm (sek., 6); 28,80ppm (sek., 15); 36,77ppm (sek., 12); 39,54ppm (sek., 16); 46,17ppm (tert., 14); 50,62ppm (quart., 13); 53,40ppm (prim., 19); 72,05ppm (tert., 9); 76,31ppm (tert., 11); 114,58ppm (tert., 4); 125,87ppm (quart., 10); 127,91ppm (tert.,

1) ; 128,55ppm (tert., 24,27,28) ; 129,69ppm (tert., 24,27,28); 129,75ppm (tert., 24,27,28) ; 131,78ppm (quart., 23) ; 133,07ppm (tert., 26) ; 134,49ppm (quart., 25) ; 140,04ppm (quart., 5); 151,04ppm (quart., 8); 158,98ppm (quart., 3) ; 164,94ppm (quart., 22). Die Signale der C-Atome 2,7,17 sind von denen des Propylen-glycol-mono-m-chlorbenzoats-(1) (rac)133 mit kürzerer Retentionszeit verdeckt.

b) Diastereomer mit längerer Retentionszeit:

-1,12ppm (prim., 20); -0,85ppm (prim., 21); 18,00ppm (prim., 18); 23,30ppm (sek., 6) ; 30,02ppm (sek., 15) ; 38,22ppm (sek., 12); 44,69ppm (sek., 16); 53,63ppm (tert., 14); 53,94ppm (quart., 13); 55,00ppm (prim., 19); 74,57ppm (tert., 9) ; 81,11ppm (tert., 11); 110,21ppm (tert., 2) ; 114,37ppm (tert., 4) ; 126,33ppm (quart., 10); 126,50ppm (sek., 7); 127,90ppm (tert., 1); 129,47ppm (tert., 24,27,28) ; 129,79ppm (tert., 24,27,28) ; 132,34ppm (quart., 23); 132,78ppm (tert., 26); 140,55ppm (quart., 5) ; 151,16ppm (quart., 8); 158,90ppm (quart., 3); 164,48ppm (quart., 22). Die Signale der Kohlenstoffe 17,25 sowie eines der C-Atome 24,27,28 sind von denen des Propylenglycol-mono-m-chlorbenzoats-(1) (rac)133 mit längerer Retentionszeit verdeckt.



(rac)134a/b

7.4.13 Reaktion von (rac)133a/b und (rac)134a/b mit Cäsiumfluorid

680mg (1,13 mmol) eines chromatographisch isolierten Gemisches der Propylenglycol-mono-m-chlorbenzoate-(1) und -(2) (rac)133a/b und (rac)134a/b, mit etwa 90%-igem Anteil von (rac)133a/b, werden in 15ml Acetonitril gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Zu der siedenden Lösung gibt man eine Lösung von 687mg (4,5 mmol) Cäsiumfluorid in 0,3ml Wasser auf einmal zu und erwärmt das sich gelb färbende Zweiphasengemisch weitere sechs Stunden unter Rückfluß. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wird der Rückstand zwischen 20ml Ether und 10ml Wasser verteilt, die wässrige Phase zweimal ausgeethert und die vereinigten organischen Phasen je einmal mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen liefern 590mg eines gelbbraunen, äußerst zähen Öls, das sich im Vakuum stark aufbläht und zum Verspritzen neigt. Das Rohprodukt wird durch präparative Mitteldruckchromatographie von Verunreinigungen befreit und kann teilweise in die beiden Diastereomeren der bei dieser Reaktion entstehenden (rac) 1-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1(S)-methyl-2-oxo-5(R)-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentyl-propylenglycol-(1S/R,2R/S)-mono-m-chlorbenzoate-(1) 135a/b getrennt werden, die allerdings durch die diastereomeren Propylenglycol-mono-m-chlorbenzoate-(2) 136a/b verunreinigt sind.

Ausbeute (nach chromatographischer Reinigung): 326mg (54,5%) (Isomerengemisch).

Chromatographische Daten:

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 94/MeCN: 6 Vol%.

Retentionszeiten:

(rac)135a/b: 4min 17sek und 6min 58sek. Eine Zuordnung der Sig-

nale zu einer bestimmten Konfiguration ist nicht möglich. Die Propylenglycol-mono-m-chlorbenzoate-(2) (rac)136a/b konnten nicht detektiert werden.

MPLC: Säule: 230x20 mm; Füllmaterial: Lichroprep Si60/15-25 μ ,
Fließeate: 5,5ml/min, Druck: 8bar, Fließmittel: CH₂Cl₂: 94/
MeCN: 6 Vol%.

Erhalten werden:

- 63mg (rac)135 (Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit. Enthält eines der beiden Diastereomeren von (rac)136).
- 195mg Isomerengemisch.
- 68mg (rac)135 (Diastereomer mit längerer Retentionszeit. Enthält nur Spuren des anderen der beiden Diastereomeren von (rac)136).

Spektroskopische Daten:

MS: (70eV, 120°C Einlaßtemperatur) m/e; rel. Intensität

372 (1-(2-Methyl-4-methoxy)phenyl-3-(1-methyl-2-oxo-5-(1-trimethylsilyl)vinyl)cyclopentylpropen-(1,2)-oxyd ; 8%) , 290 / 292 (2-Methyl-4-methoxybenzyl-(3-chlor)benzoat; 3/1%) , 195(1-Methyl-2-oxo-5-(1-trimethylsilyl)vinyl-cyclopentyl-Kation ; 14%) , 177 (1-(2-Methyl-4-methoxy)phenylpropen-(1,2)-oxyd-Kation ; 45%) , 161 (1-(2-Methyl-4-methoxy)phenylallylkation; 14%) , 156/158(3-Chlorbenzoesäure ; 36/12%) , 139/141(156/158-OH; 52/17%) , 135(2-Methyl-4-methoxybenzylkation ; 63%) , 111/113 (139/141-CO; 31/10%) , 105 (135-CH₂O; 23%) , 91(105-CH₂ ; 31%) , 73(TMS; 100%). Ein Molekülion (m/e= 528/530) konnte nicht gemessen werden. Zur Aufnahme des Massenspektrums diente das Isomerengemisch.

¹H-NMR: (rac)135 (360 MHz, CDCl₃)

a) Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit:

-0,043ppm (s ; 9H) 20 ; 0,935ppm (s ; 3H) 18 ; 1,376ppm (AB,d;
J_{H12,H12'} = 14,55Hz, J_{H12,H11} = 1,70Hz ; 1H) 12 ; 1,596ppm (AB,d;
J_{H12',H12} = 14,55Hz, J_{H12',H11} = 10,65Hz ; 1H) 12' ; 1,687-1,805ppm

(m; 1H) 15 α ; 1,854-1,988ppm (m; 1H) 15 β ; 2,303ppm (dt; J_{H16 β , H16 α} = 19,45Hz, J_{H16 β , H15 α/β} = 9,75Hz; 1H) 16 β ; 2,461ppm (ddd; J_{H16 α , H16 β} = 19,45Hz, J_{H16 α , H15 α} = 7,30Hz, J_{H16 α , H15 β} = 3,65Hz ; 1H) 16 α ; 2,492 ppm (s; 3H) 6 ; 2,750ppm (dd; J_{H14, H15 α} = 10,00Hz, J_{H14, H15 β} = 7,65 Hz; 1H) 14; 3,745ppm (s; 3H) 19 ; 4,285ppm (ddd; J_{H11, H12'} = 10,65 Hz, J_{H11, H9} = 7,05Hz , J_{H11, H12} = 1,70Hz ; 1H) 11 ; 5,610ppm (d; J = 1,80Hz; 1H) 7a ; 5,665-5,681ppm (m; 1H) 7b ; 6,064ppm (d; J = 7,05 Hz; 1H) 9 ; 6,684 ppm (d; J = 2,75Hz; 1H) 4; 6,721ppm (dd; J_{H2, H1} = 8,50Hz, J_{H2, H4} = 2,75Hz ; 1H) 2 ; 7,331ppm (d; J = 8,50Hz ; 1H) 1; 7,335ppm (t ; J_{H26, H25, H27} = 7,95Hz ; 1H) 26 ; 7,478ppm (ddd; J_{H25, H26} = 7,95Hz , J_{H25, H23} = 2,30Hz , J_{H25, H27} = 1,30Hz ; 1H) 25; 7,952 ppm (dt ; J_{H27, H26} = 7,95Hz , J_{H27, H23, H25} = 1,30Hz ; 1H) 27; 8,045ppm (dd; J_{H23, H25} = 2,30Hz, J_{H23, H27} = 1,30Hz; 1H) 23.

b) Diastereomer mit längerer Retentionszeit:

0,062ppm (s ; 9H) 20 ; 0,875ppm (s ; 3H) 18 ; 1,422ppm (AB,d; J_{H12, H12'} = 13,15Hz, J_{H12, H11} = 8,80Hz; 1H) 12 ; 1,665-1,770ppm (m; 1H) 15 α ; 1,834-1,978ppm (m ; 2H) 15 β , 16 β ; 1,851ppm (AB,d; J_{H12', H12} = 13,15Hz, J_{H12', H11} = 7,20Hz; 1H) 12' ; 2,085-2,166ppm (m; 1H) 16 α ; 2,507ppm (s; 3H) 6 ; 2,769ppm (dd; J_{H14, H15 α} = 11,00 Hz, J_{H14, H15 β} = 7,45Hz ; 1H) 14 ; 3,770ppm (s; 3H) 19 ; 4,757ppm (ddd; J_{H11, H12} = 8,80Hz, J_{H11, H9} = 8,40Hz , J_{H11, H12'} = 7,20Hz ; 1H) 11 ; 5,591ppm (d; J = 2,10 Hz; 1H) 7a ; 5,696-5,713ppm (m; 1H) 7b; 6,274ppm (d; J = 8,40Hz; 1H) 9 ; 6,712ppm (d; J = 2,60Hz ; 1H) 4; 6,756ppm (dd; J_{H2, H1} = 8,60 Hz , J_{H2, H4} = 2,60Hz ; 1H) 2 ; 7,340ppm (t; J_{H26, H25, H27} = 7,80Hz; 1H) 26 ; 7,347ppm (d; J = 8,60Hz; 1H) 1; 7,492ppm (ddd ; J_{H25, H26} = 7,80 Hz , J_{H25, H23} = 2,20Hz , J_{H25, H27} = 1,35Hz ; 1H) 25 ; 7,938ppm (dt ; J_{H27, H26} = 7,80Hz , J_{H27, H23, H25} = 1,35Hz; 1H) 27; 8,033ppm (dd; J_{H23, H25} = 2,20Hz, J_{H23, H27} = 1,35Hz; 1H) 23.

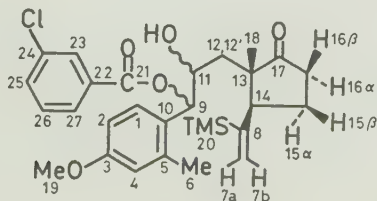
^{13}C -NMR: (rac)135 (90 MHz, CDCl_3)

a) Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit:

-0,93ppm (prim., 20); 16,16ppm (prim., 18) ; 19,92ppm (prim., 6);
25,77ppm (sek., 15) ; 36,26ppm (sek., 12) ; 38,73ppm (sek., 16);
49,74ppm (tert., 14) ; 51,91ppm (quart., 13) ; 55,00ppm (prim.,
19); 70,05ppm (tert., 11); 77,00ppm (tert., 9); 111,63ppm (tert.,
2) ; 115,85ppm (tert., 4) ; 127,77ppm (tert., 1) ; 128,15ppm
(quart., 10) ; 128,27ppm (tert., 23,26,27) ; 128,61ppm (sek., 7);
129,49ppm (tert., 23,26,27) ; 129,55ppm (tert., 23,26,27); 132,03
ppm (quart., 22); 132,71ppm (tert., 25) ; 134,24ppm (quart., 24);
137,61ppm (quart., 5); 149,68ppm (quart., 8) ; 159,06ppm (quart.,
3); 164,55ppm (quart., 21); 225,82ppm (quart., 17).

b) Diastereomer mit längerer Retentionszeit:

-0,54ppm (prim., 20); 16,06ppm (prim., 18) ; 20,01ppm (prim., 6);
27,83ppm (sek., 15) ; 34,81ppm (sek., 12) ; 38,13ppm (sek., 16);
48,29ppm (tert., 14); 54,39ppm (quart., 13); 55,09ppm (prim.,19);
76,68ppm (tert., 11); 79,59ppm (tert., 9) ; 111,75ppm (tert., 2);
115,80ppm (tert., 4) ; 127,22ppm (quart., 10) ; 127,55ppm (sek.,
7); 127,85ppm (tert., 1) ; 128,49ppm (tert., 23,26,27); 129,54ppm
(tert.,23,26,27); 129,75ppm (tert., 23,26,27); 131,98ppm (quart.,
22); 132,89ppm (tert., 25) ; 134,33ppm (quart., 24) ; 138,16ppm
(quart., 5); 150,50ppm (quart., 8); 159,30ppm (quart., 3); 165,12
ppm (quart., 21); 223,50ppm (quart., 17).



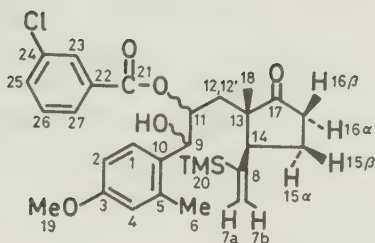
(rac)135a/b

Von den Verbindungen (rac)136a/b konnte nur ein Diastereomer (enthalten in (rac)135 / Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit) in deutlicher Konzentration erhalten werden. Viele Signale sind jedoch vom anderen Regioisomeren verdeckt, so daß nur wenige Protonen sicher zugeordnet werden können.

¹H-NMR: (rac)136 (Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit)
(360MHz, CDCl₃) 0,021ppm (s; 9H) 20; 0,781ppm (s; 3H) 18; 1,465 ppm (AB,d; J_{H12,H12'} = 12,50Hz, J_{H12,H11} = 6,05Hz; 1H) 12; 2,531 ppm (s; 3H) 6; 2,660ppm (dd; J_{H14,H15α} = 9,40Hz, J_{H14,H15β} = 6,40 Hz; 1H) 14; 4,855ppm (ddd; J_{H11,H12'} = 9,70Hz, J_{H11,H9} = 8,00Hz, J_{H11,H12} = 6,05Hz; 1H) 11; 5,472ppm (d; J = 2,35Hz; 1H) 7a; 5,531-5,551ppm (m; 1H) 7b; 6,167ppm (d; J = 8,00Hz; 1H) 9.

¹³C-NMR: (rac)136 (Diastereomer mit kürzerer Retentionszeit)
-0,89ppm (prim., 20); 17,71ppm (prim., 18); 29,95ppm (sek., 15); 38,05ppm (sek., 12); 44,51ppm (sek., 16); 53,73ppm (tert., 14); 53,80ppm (quart., 13); 54,96ppm (prim., 19); 75,84ppm (tert., 9); 80,39ppm (tert., 11); 115,71ppm (tert., 4); 126,51ppm (sek., 7); 127,74ppm (quart., 10); 127,82ppm (tert., 1); 128,66ppm (tert., 23,26,27); 129,45ppm (tert., 23,26,27); 129,69ppm tert., 23,26,27); 134,19ppm (quart., 24); 137,56ppm (quart., 5); 150,78ppm (quart., 8); 159,12ppm (quart., 3); 164,42ppm (quart., 21).

Die Signale der Kohlenstoffe 2,6,22,25 und 17 sind vom Regioisomer (rac)135 (kürzere Retentionszeit) verdeckt. Das andere Diastereomer von (rac)136 konnte wegen seiner zu geringern Konzentration nicht NMR-spektroskopisch erfaßt werden.



(rac) 136a/b

7.5 Darstellung der Hilfsreagentien und sonstige Reaktionen

7.5.1 Trimethylsilylethylen 108

Eine Lösung von 2 mol Vinylmagnesiumbromid in 720ml THF (hergestellt aus 48,6g (2,0 g-Atom) Magnesium und 224,6g (2,1 mol) Vinylbromid (s. Abschnitt 7.2.8)) wird unter Schutzgas mit einem Eisbad auf ca. 10°C abgekühlt. Im Verlauf von 60 min tropft man eine Lösung von 206,4g (1,9 mol) Trimethylchlorsilan (über K₂CO₃ gelagert) in 200ml THF so zu, daß die Temperatur unter 20°C bleibt (KPG-Rührer). Man erwärmt eine Stunde auf Rückfluß und läßt über Nacht stehen. Den dicken, grau-weißen Kristallbrei versetzt man unter Eiskühlung langsam mit 400ml Wasser. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase so lange mit Wasser gewaschen (20-25 mal), bis gaschromatographisch nur noch geringe Mengen THF nachweisbar sind. Das Rohprodukt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und bei Atmosphärendruck über eine 30cm Füllkörperperkolonne (Raschigringe) destilliert.

Ausbeute: 175,1g (92,1%). Das Produkt enthält ¹H-NMR-spektroskopisch 5% THF.

Kp⁷⁶⁰: 55-56°C.

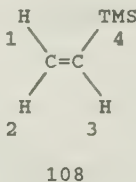
GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 27°C, Trägergasdruck: 20 PSI.

Retentionszeiten: Trimethylsilylethylen: 57 sek.
Tetrahydrofuran: 1min 26sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität
100(M; 10%), 85(M-Me; 100%), 73(TMS; 13%), 59(85-C₂H₂; 69%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃)

0,074ppm (s; 9H) 4; 5,667ppm (dd; J_{H1, H3} = 19,1 Hz, J_{H1, H2} = 2,0Hz; 1H) 1; 5,925ppm (dd; J_{H2, H3} = 14,6Hz, J_{H2, H1} = 2,0Hz; 1H) 2; 6,168 ppm (dd; J_{H3, H1} = 19,1Hz, J_{H3, H2} = 14,6 Hz; 1H) 3.



7.5.2 (rac) 1,2-Dibromomethyltrimethylsilan 109

Zu einer -70°C kalten Lösung von 165,8g (1,66 mol) Trimethylsilylethylen 108 in 500ml Methylenchlorid (trocken) tropft man im Verlauf von 5 Stunden eine Lösung von 265,3g (1,66 mol) Brom in 150ml Methylenchlorid (trocken) so zu, daß die Temperatur zwischen -65 und -55°C gehalten wird. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die rote Lösung durch zweimaliges Waschen mit je 100ml 1M Natriumthiosulfat-Lösung weitgehend entfärbt (gelbe Lösung). Die wässrige Phase wird einmal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird über eine 30cm Vigreuxkolonne im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Ausbeute: 377,2g (87,6%). Hellgelbe, an feuchter Luft rauchende Flüssigkeit.

Kp¹³: 83-84°C.

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m,
Säulentemperatur: 125°C, Trägergasdruck: 28 PSI.

Retentionszeit: 1min 25sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

243/245/247 (M-Me; 1,5/ 3/ 1,5%) , 179/181 (M-Br; 5/5%) , 152/154
(Me₃SiBr; 3/3%) , 137/139 (152/154-Me; 39/38%) , 106/108 (CH₂CHBr;
2/2%) , 73(TMS; 100%). Ein Molekülion ist unter diesen Bedingungen
nicht nachweisbar.

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,211ppm (s; 9H) 3 ; 3,484ppm (dd;
J_{H2, H1} = 10,38Hz, J_{H2, H1'} = 4,53Hz ; 1H) 2 ; 3,707ppm (dd; J_{H1, H1'} =
11,16Hz , J_{H1, H2} = 10,38Hz ; 1H) 1 ; 3,974ppm (dd; J_{H1', H1} = 11,16
Hz, J_{H1', H2} = 4,53Hz; 1H) 1'.

CH₂Br-CHBr-SiMe₃
1,1' 2 3

(rac)109

7.5.3 1-Trimethylsilylvinylbromid 105⁽⁶⁴⁾

Ein Gemisch aus 294,1g (1,13 mol) (rac) 1,2-Dibromethyltrimethyl-
silan 109 und 207,0g (2,83 mol) Diethylamin wird vier Tage bei
Raumtemperatur geschüttelt. Das ausgeschiedene Diethylaminhydro-
chlorid wird durch Zugabe von 300ml Wasser gelöst und die
basische Lösung unter Eiskühlung mit 320ml 6N HCL gegen Brom-
kresolgrün neutralisiert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und
zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
werden über Natriumsulfat getrocknet, das Pentan bei Atmosphären-
druck abdestilliert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum über
eine 30cm Vigreuxkolonne destilliert.

Kp⁷³: 55-56°C.

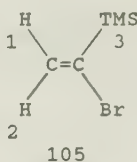
GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m,
Säulentemperatur: 80°C, Trägergasdruck: 24 PSI.

Retentionszeit: 56sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

178/180 (M; 14/14%) , 163/165 (M-Me; 31/30%) , 137/139 (Me₂SiBr; 100/98%) , 123/125 (137/139-Me ; 4/4%) , 107/109 (123/125-CH₂; 11/11%), 73(TMS; 39%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 0,205ppm (s; 9H) 3; 6,191ppm (d; J= 0,8 Hz; 1H) 1; 6,274ppm (d; J= 0,8Hz; 1H) 2.



Anmerkungen:

105 ist mit gleicher Ausbeute auch durch Erhitzen eines Gemisches von (rac)109 mit 2,5 mol-Äquivalenten Triethylamin über Nacht erhältlich (Aufarbeitung s.o.).

7.5.4 1-Pentin 111

Unter Inertgas gibt man bei -70°C in mehreren Portionen 25,3g (1,1 mol) Natrium zu 400ml wasserfreiem, flüssigem Ammoniak. Nachdem das Natrium in Lösung gegangen ist (ca. 20 min), läßt man unter Rückfluß sieden und leitet Acetylen (über zwei Waschflaschen mit konz. H₂SO₄ und einem KOH-Trockenturm gereinigt) ein, bis die blaue Farbe nach milchig-weiß umgeschlagen ist (ca. 2h). Man gibt 350ml wasserfreies DMSO zu, läßt das Ammoniak über Nacht abdampfen und erwärmt die entstehende weiße Suspension schwach (50°C Badtemperatur ; ggf. schwaches Vakuum anlegen), um noch gelöstes Ammoniak zu entfernen. Unter Eiskühlung wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 123g (1 mol) n-Propylbromid in 70ml DMSO (wasserfrei) zugetropft und die bräunlich-weiße Suspension drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit

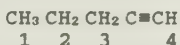
100g Eis und führt eine Wasserdampfdestillation durch, wobei zunächst nur langsam Dampf eingeleitet wird. Vom erhaltenen farblosem Destillat wird die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase (gaschromatographisch sauberes 1-Pentin) ohne weitere Reinigung für die Kupfer-I-pentinid Herstellung verwendet.

Ausbeute: 59,3g (87,0%).

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 25°C, Trägergasdruck: 21 PSI.

Retentionszeit: 39 sek.

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 1,000ppm (t; J= 7,2Hz; 3H) 1; 1,553ppm (q; J= 7,2Hz; 2H) 2 ; 1,939ppm (t; J= 2,8Hz; 1H) 4; 2,165ppm (td; J_{H3, H2} = 7,2Hz, J_{H3, H4} = 2,8Hz; 2H) 3.



111

Anmerkungen:

Wegen der extremen Flüchtigkeit des 1-Pentins werden bei der Wasserdampfdestillation alle Kühler mit -15°C kalter Kühlflüssigkeit gekühlt und zwei Kühler (Liebig-, Schlangenkühler) in Reihe verwendet. Die Vorlage wird mit einem Eisbad gekühlt. DMF ist als Lösungsmittel für das Natriumacetylid ebenfalls geeignet, liefert jedoch geringere Ausbeuten an Pentin, das zudem bei der Wasserdampfdestillation mit etwa 10% DMF verunreinigt anfällt.

7.5.5 Kupfer-I-Pentinid 112⁽⁶⁹⁾

Eine Lösung von 75,0g (0,3 mol) Kupfer-II-sulfat x 5H₂O in 1000ml Wasser wird in einem 2l Erlenmeyerkolben mit 160ml 25%-igem Ammoniak versetzt. Der entstehende Kupfertetraminkomplex wird im Eisbad gekühlt und der Kolben mit Inertgas gespült. Unter schwachem Rühren gibt man 20,8g (0,3 mol) Hydroxylaminhydrochlorid.

rid auf einmal zu, worauf sich der Kolbeninhalt unter starker Gasentwicklung farblos bis hellblau färbt. Nach zehnminütigem Stehen bei 0°C (mit gelegentlichem Rühren) wird unter kräftigem Rühren eine Lösung von 13,6g (0,2 mol) 1-Pentin in 400ml Ethanol auf einmal zugegeben, wobei sofort ein gelber Niederschlag ausfällt. Der Kolben wird verschlossen und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Suspension (an der Oberfläche grün-braun) wird über eine Fritte (G.3) abgenutscht und nacheinander mit einem Liter Wasser, einem Liter 10%-igem Ammoniak sowie 1,5l Wasser gewaschen, bis das Filtrat klar abläuft. Das feuchte Kupfer-I-pentinid wird mehrere Tage im Vakuum über CaCl_2 und anschließend über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 21,6g (82,7%). Feines gelbes Pulver.

Schmelzpunkt: Beim langsamen Erhitzen (1°C/min) Zersetzung ab ca. 160°C. Ab ca. 225°C schwarze Schmelze. Beim schnellen Erhitzen (5°C/min) heftige Zersetzung bei etwa 175°C. Beim Entzünden brennt das Pentinid unter starker Rußentwicklung, explodiert jedoch nicht.

7.5.6 Tris-(Dimethylamino)phosphin 113

Die Darstellung erfolgt nach der Vorschrift von V. Mark⁽⁷⁰⁾. Wasserfreies Dimethylamin wird durch Auskochen der handelsüblichen 40%-igen wässrigen Lösung, Trocknen über zwei Trockentürme mit KOH und Kondensieren in eine Hahnfalle erhalten. Die Ausbeute beträgt bei Verwendung von Ether als Lösungsmittel (einmolarer Ansatz) 84,6%, bei Verwendung von Isohexan (2,5-molarer Ansatz) 79,6%. Das Phosphin enthält in beiden Fällen Lösungsmittel und als Oxydationsprodukt Hexamethylphosphorsäuretriamid. Es ist etwa 95%-ig. Ein reineres Produkt wird durch zusätzliches Erhitzen mit

etwas geschmolzenem Natrium und anschließender Destillation erhalten. Tris-(Dimethylamino)phosphin reagiert mit starken Oxydationsmitteln wie konz. HNO_3 explosionsartig.

K_{p12-13} : 51°C .

GC: 10% Carbowax 20M + 3% KOH auf Chromosorb W-AW 80-100mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 90°C , Trägergasdruck: 33 PSI.

Retentionszeit: 2min 10sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

163(M; 21%) , 119 (M-Me₂N; 90%) , 76(119-MeNCH₂; 100%) , 44(Me₂N; 51%).

³¹P-NMR: (145 MHz, CDCl₃) 122,7ppm (s (breit)).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) 2,475ppm (d; J= 9,10Hz; 18H).

7.5.7 Kupfer-I-pentinid-tris(dimethylamino)phosphin-Komplexe

100/101

6,53g (50 mmol) Kupfer-I-pentinid 112 werden in 50ml abs. Ether suspendiert und mit 16,30g (100 mmol) bzw. 12,23g (75 mmol) tris-(Dimethylamino)phosphin 113 versetzt. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur und zentrifugiert die Suspension. Das klare, gelbe Zentrifugat wird abgetrennt, der braune Niederschlag mit etwas absolutem Ether digeriert, erneut zentrifugiert und das erhaltene Zentrifugat mit der übrigen organischen Phase vereinigt. Nach Eindampfen der organischen Phasen erhält man:

22,2g (97,2%) $\text{C}_3\text{H}_7\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu} \times 2(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$ 100 (gelbgrünes Öl)

bzw.

18,5g (98,6%) $\text{C}_3\text{H}_7\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu} \times 1,5(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}$ (gelbgrünes Öl mit gelben Kristallen. Erstarrt im Tiefkühlschrank (-20°C)).

Die erhaltenen Komplexe werden direkt zur Synthese von (rac)39 bzw. (rac)47 eingesetzt. Sie lassen sich bei -20°C unter Inertgas praktisch unbegrenzt lagern.

7.5.8 Tetravinylzinn 114⁽⁷⁴⁾

Zu einer Lösung von 2 mol Vinylmagnesiumbromid in 720ml THF (aus 48,6g (2 g-Atom) Magnesium und 235,4g (2,2 mol) Vinylbromid (s. Abschnitt 7.2.8)) tropft man unter Eisbadkühlung eine Lösung von 117,2g (0,45 mol) Zinntetrachlorid (destilliert) in 1200ml Isohexan (trocken) innerhalb einer Stunde so zu, daß die Temperatur zwischen 30 und 40°C gehalten wird. Die entstehende Suspension wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt (KPG-Rührer) und nach Abkühlung langsam mit 750ml Eiswasser versetzt. Man erhält eine gelb-graue Emulsion, die sich nach Zugabe von 100ml 2N HCl in zwei klare Phasen trennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Isohexan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat werden die Lösungsmittel über eine 30cm Vigreuxkolonne abdestilliert und der Rückstand über eine 30cm Drehbandkolonne im Wasserstrahlvakuum fraktioniert.

Ausbeute: 89,0g (87,2%).

Kp¹²: 45-46°C.

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 90°C, Trägergasdruck: 23 PSI.

Retentionszeit: 1min 33sek.

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

197 (M-C₂H₃; 44% (¹¹⁶Sn)) , 170 (197-C₂H₃; 21% (¹¹⁶Sn)) , 143 (170-C₂H₃; 40% (¹¹⁶Sn)) , 116 (¹¹⁶Sn; 42%). Ein Molekülion konnte auch bei 30eV nicht detektiert werden. Wegen der zahlreichen natürlichen Isotope des Zinns erhält man jeweils Signalgruppen, deren größte Signale (201(98%) , 174(62%) , 147(78%) , 120(100%)) durch das häufigste Zinnisotop ¹²⁰Sn verursacht werden.

7.5.9 Vinyllithium⁽⁷³⁾

7,37g (32,5 mmol) Tetravinylzinn werden mit einer Spritze innerhalb von 5 Minuten zu 134ml einer 0,97 molaren etherischen Phenyllithiumlösung (130 mmol Phenyllithium⁽⁷⁵⁾) unter Kühlung mit einem Wasserbad gegeben. Man rührt die entstehende Suspension 30 min bei Raumtemperatur, filtriert durch eine Umkehrfritte (G.3) in eine graduierte Schlenkvorlage und wäscht das abfiltrierte Tetraphenylzinn dreimal mit je 10ml abs. Ether. Es werden 160ml einer 0,77 molaren etherischen Vinyllithiumlösung entsprechend 123 mmol Vinyllithium (94%) erhalten.

Anmerkungen:

Der Gehalt der Phenyl- und Vinyllithiumlösungen wird durch doppelte Titration nach Gillman mit 1,2-Dibromethan ermittelt⁽⁷⁶⁾. Das abfiltrierte Tetraphenylzinn wird mit etwas abs. Ethanol gewaschen und im Trockenschrank bei 100°C getrocknet (Fp: 224°C ; Ausbeute: 9,8g (71%). Es wurde kein Wert auf vollständige Isolation gelegt). Alle Operationen werden unter Schutzgas vorgenommen. Die Vinyllithiumlösung läßt sich bei -20°C lange Zeit ohne merklichen Aktivitätsabfall lagern⁽⁷⁷⁾.

7.5.10 Reaktion von 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH)

Unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluß gibt man bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 2,05g (10 mmol) 55 in 10ml abs. Ether mit einer Spritze 8ml (12 mmol) einer 1,5 molaren DIBAH-Lösung in Toluol so zu, daß die Temperatur unter 30°C bleibt (Dauer 20 min). Man rührt noch drei Stunden bei Raumtemperatur, versetzt die gelbe Lösung langsam mit 3ml Wasser sowie 10ml Ether und löst den ausgefallenen Niederschlag durch Zugabe von

15ml 10%-iger NaOH auf. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige zweimal ausgeethert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Eindampfen erhält man 2,40g eines hellgelben Öls, das gaschromatographisch aus drei Substanzen besteht, die durch Vergleich mit authentischem Material und GC/MS-Spektren als 4-Methoxybenzaldehyd 69, 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55 und N-(1,1-Dimethyl-2-hydroxy)ethyl-4-methoxybenzylamin 81 identifiziert werden konnten. Führt man die Reaktion bei -70°C durch (3h bei -70°C mit anschließendem Erwärmen über Nacht im Kühlbad auf RT), so erhält man die gleichen Substanzen, allerdings mit veränderter Zusammensetzung.

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 180°C , Trägergasdruck: 29 PSI.

Retentionszeiten und Zusammensetzung der Reaktionsgemische:

	Retentionszeit	Zusammensetzung (Peakflächenintegrale)	
		RT	-70°C
<u>69</u>	44sek	5%	6%
<u>55</u>	1min 42sek	40%	58%
<u>81</u>	2min 46sek	55%	36%

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

a) 4-Methoxybenzaldehyd 69:

136(M; 69%), 135(M-H; 100%), 107(M-CHO; 12%), 92(107-Me; 10%), 77(C_6H_5 ; 26%), 65(C_5H_5 ; 5%), 64(C_5H_4 ; 4%).

b) N-(1,1-Dimethyl-2-hydroxy)ethyl-4-methoxybenzylamin 81:

209(M; 1%), 208(M-H; 2%), 178(M- CH_2OH ; 57%), 136(178-CMe₂; 5%), 121(M-NHC(Me)₂CH₂OH; 100%), 91(121-CH₂O; 8%), 89(H₂N-C(Me)₂CH₂OH; 9%), 77(C_6H_5 ; 13%).

c) 2-(4-Methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazolin 55:

siehe Abschnitt 7.2.3.

7.5.11 Reaktion von N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-2-oxazoliniumjodid 58 mit Natriumcyanborhydrid bzw. Natriumborhydrid/KCN

Zu einer Lösung von 4,32g (10 mmol) 58 in 20ml 90 Vol.-%-igem Ethanol gibt man 553mg (8,8 mmol) Natriumcyanborhydrid in mehreren Portionen unter Rühren bei Raumtemperatur zu (Dauer 15 min). Man rührt die entstehende gelbliche Lösung noch eine Stunde, dampft sie am Rotationsverdampfer weitgehend ein und verteilt den Rückstand zwischen Wasser und Ether, wobei die wässrige Phase durch Zugabe von etwas fester NaOH stark alkalisch gemacht wird. Die wässrige Phase wird zweimal ausgeethert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 3,2g eines gelben Öls, das gaschromatographisch neben wenig (3% , Peakflächenintegral) N-Methyl-2-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-4,4-dimethyl-oxazolidin 71 aus N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxy)ethyl-2-trimethylsilylmethyl-4-methoxybenzylamin 72 besteht.

Ein analoges Ergebnis wird erhalten, wenn man die oben angegebene Oxazoliniumjodidlösung mit 650mg (10 mmol) KCN versetzt, die entstehende Suspension eine Stunde bei Raumtemperatur rührt und anschließend in mehreren Portionen 250mg (6,6 mmol) Natriumborhydrid (gleiche Hydridäquivalente) zufügt. Nach Aufarbeitung erhält man 3,1g eines gelben Öls, das gaschromatographisch aus 8% 71 und 92% 72 (Peakflächenintegrale) besteht.

GC: 5% OV101 auf Chromosorb W-AW/DMCS 80-100 mesh, Länge: 2m, Säulentemperatur: 210°C, Trägergasdruck: 30 PSI.

Retentionszeiten:

71: 2min 15sek.

72: 3min 37sek.

Weitere analytische Daten: siehe Abschnitt 7.2.7.

7.5.12 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)-phenylallylisothiuroniumacetat (Gemisch der Z/E-Isomeren) 127a/b

Ein Gemisch aus 3,22g (10 mmol) (rac) 1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilylallylalkohol 46 und 761mg (10 mmol) Thioharnstoff wird in 10ml Eisessig gelöst bzw. suspendiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Thioharnstoff nach zwei Stunden vollständig in Lösung geht. Die gelbe Lösung wird eingedampft und der Rückstand (gelbes Öl) zwischen Wasser (20ml) und Ether (50ml) verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige zweimal ausgeethert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 5,1g eines gelben, schmierigen Feststoffs zurück, den man mit 100ml Isohexan auskocht, bei Raumtemperatur filtriert, mit etwas Isohexan wäscht und im Vakuum von Lösungsmittelresten befreit. Man erhält 3,48g weiße Kristalle (Fp: 132-133°C). Die Mutterlauge wird auf etwa ein Zehntel des ursprünglichen Volumens eingedampft, abgekühlt, die ausgefallenen Kristalle abgenutscht, mit etwas Isohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,47g einer zweiten weißen Kristallfraktion (Fp: 131-132°C). Das Produkt besteht NMR-spektroskopisch aus einem Gemisch der Z/E-Isomeren im Verhältnis 1:4.

Ausbeute: 3,95g (89,8%).

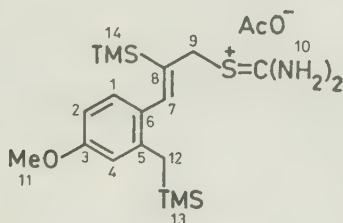
¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃)

a) 127a (Z-Isomer):

-0,009ppm (s; 9H) 13; 0,002ppm (s; 9H) 14; 1,861ppm (s; 3H) AcO⁻; 1,997ppm (s; 2H) 12; 3,776ppm (s; 3H) 11; 3,932ppm (s; 2H) 9; 6,508ppm (d; J=2,6Hz; 1H) 4; 6,568ppm (dd; J_{H2,H1} = 8,4Hz, J_{H2,H4} = 2,6Hz; 1H) 2; 6,953ppm (d; J= 8,4Hz; 1H) 1; 7,379ppm (s; 1H) 7; 8,10-8,85ppm (s(breit); 4H) 10.

b) 127b (E-Isomer):

-0,018ppm (s; 9H) 13; 0,232ppm (s; 9H) 14; 1,861ppm (s; 3H) AcO⁻; 2,015ppm (s; 2H) 12 ; 3,790ppm (s; 3H) 11 ; 3,850ppm (s; 2H) 9; 6,574ppm (d; J=2,6Hz; 1H) 4; 6,645ppm (dd; J_{H2,H1} = 8,4Hz, J_{H2,H4} = 2,6Hz; 1H) 2 ; 6,987ppm (s; 1H) 7 ; 7,105ppm (d; J= 8,4Hz; 1H) 1; 8,10-8,85ppm (s(breit); 4H) 10.



127a

7.5.13 Reaktion von 2-Trimethylsilyl-3-(2-trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenylallylisothiuroniumacetat 127a/b (Z/E-Isomerengemisch) mit (rac) 1-Trimethylsilyloxy-2-methyl-3-vinylcyclopenten (rac)39

Unter Feuchtigkeitsausschluß und Inertgas wird eine Lösung von 880mg (2 mmol) 127a/b in 10ml abs. THF mit 431mg (2,2 mmol) (rac) 39 versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die anfänglich klare Lösung wird nach wenigen Minuten trüb. Nach Eindampfen der Suspension wird der Rückstand zwischen Wasser (10ml) und Ether (20ml) verteilt. Die wässrige Phase wird einmal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird mit Pentan versetzt, wobei weißer Feststoff ausfällt (Edukt 127a/b: 195mg, Fp: 130-32°C). Das Filtrat gibt nach erneutem Eindampfen 680mg eines hellgelben Öls. Dieses ist HPLC-chromatographisch weitgehend einheitlich und

nicht identisch mit den durch Reaktion von (rac)46 und (rac)39 erhaltenen Disecosteroiden (rac)48a/b (s. Abschnitt 7.4.3). Den NMR-Spektren zufolge ist das unbekannte Reaktionsprodukt durch eine weitere Substanz, vermutlich dem Z-Isomeren (Verhältnis Haupt- zu Nebenprodukt etwa 10:1), verunreinigt. Im folgenden werden nur die Spektren des Hauptprodukts angegeben. Eine Zuordnung der Signale des Nebenprodukts ist wegen dessen geringer Konzentration unmöglich bzw. unsicher.

HPLC: Säule: 250x6x4 mm, Füllmaterial: Lichrosorb Si60/10 μ ,
Fließrate: 1,5ml/min, Fließmittel: CH₂Cl₂: 50/ Cyclohexan:
50 Vol%.
Retentionszeit: 2min 2sek.

IR: (Film auf KBr) 1730cm⁻¹ (st; ν C=O).

MS: (70eV, Einlaß: Kapillar-GC) m/e; rel. Intensität

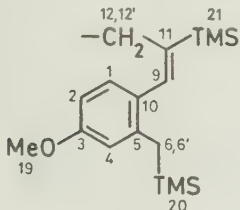
462 (33%), 447 (462-Me; 2%), 305 (1-(2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxy)phenyl-2-trimethylsilyl-allylkation; 84%), 290 (305-Me; 57%), 231 (305-HSiMe₃; 26%), 217 (2-Trimethylsilylmethyl-4-methoxyphenylethynyl-Kation; 81%), 202 (217-Me; 60%), 73 (TMS; 100%).

¹H-NMR: (360 MHz, CDCl₃) -0,20ppm (s; 9H) 21; 0,08ppm (s; 9H) 20; 0,85ppm (d; J= 7,7Hz; 3H) 18; 1,36-1,47ppm (m; 1H) 13; 1,58-1,68ppm (m; 1H) 15 α ; 1,83-2,20ppm (m; 7H) 6,6',12,14,15 β , 16 α/β ; 2,43ppm (d; J= 9,0Hz; 1H) 12'; 3,56ppm (s; 3H) 19; 4,85-4,96ppm (m; 2H) 7a,b; 5,58ppm (ddd; J_{H8, H7b}= 17,0Hz, J_{H8, H7a}= 10,2Hz, J_{H8, H14}= 7,6Hz; 1H) 8; 6,38ppm (d; J= 2,5Hz; 1H) 4; 6,45ppm (dd; J_{H2, H1}= 8,4Hz, J_{H2, H4}= 2,5Hz; 1H) 2; 6,67ppm (s; 1H) 9; 7,16ppm (d; J= 8,4Hz; 1H) 1.

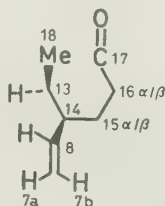
¹³C-NMR: (90 MHz, CDCl₃) -1,8ppm (prim., 20); -0,9ppm (prim., 21); 11,7ppm (prim., 18); 24,1ppm (sek., 6,15); 24,3ppm (sek., 6,15); 27,1ppm (sek., 12); 36,6ppm (sek., 16); 49,0ppm (tert., 13,14); 49,2ppm (tert., 13,14); 54,6ppm (prim., 19); 108,8ppm (tert., 2); 114,0ppm (tert., 4); 114,8ppm (sek., 7); 126,9ppm (quart., 10); 129,4ppm (tert., 1); 138,8ppm (tert., 8); 139,8ppm

(tert., 9); 140,2ppm (quart., 11); 140,5ppm (quart., 5); 158,3ppm (quart., 3); 218,7ppm (quart., 17).

Die bei dieser Reaktion entstehende unbekannte Verbindung besitzt aufgrund der NMR- und Massenspektren die folgenden Strukturelemente. Zumindest das Vorliegen eines unveränderten Ring A-Bausteins (vergl. Abschnitt 7.4.3) ist gesichert.

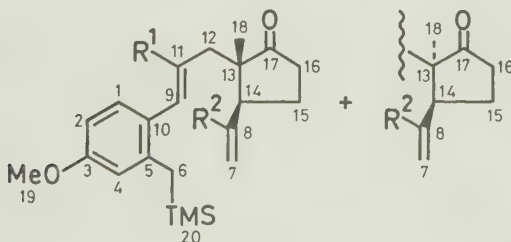


Ring A-Baustein



Ring D-Baustein

Die Änderungen in den chemischen Verschiebungen (^{13}C -NMR) der Di-secosteroide (rac)49a, (rac)40a/b, (rac)48a/b und des unbekannten Reaktionsproduktes aus 127a/b mit (rac)39 können aus den nachfolgenden Korrelationsdiagrammen ersehen werden:



a: (rac) 49a
 $R^1 = H, R^2 = TMS$ (21)

b: (rac) 40a
 $R^1 = H, R^2 = H$

d: (rac) 48a
 $R^1 = \text{TMS}(21), R^2 = \text{H}$

c: (rac) 40b

e: (rac) 48b

f: Reaktionsprodukt aus 127a/b und
(rac)39 (Nummerierung s.o.)

Abb. 21: ^{13}C -NMR-Korrelationsdiagramm von (rac)49a (a), (rac)40a (b), (rac)40b (c), (rac)48a (d), (rac)48b (e) sowie dem Reaktionsprodukt aus 127a/b mit (rac)39 (f).

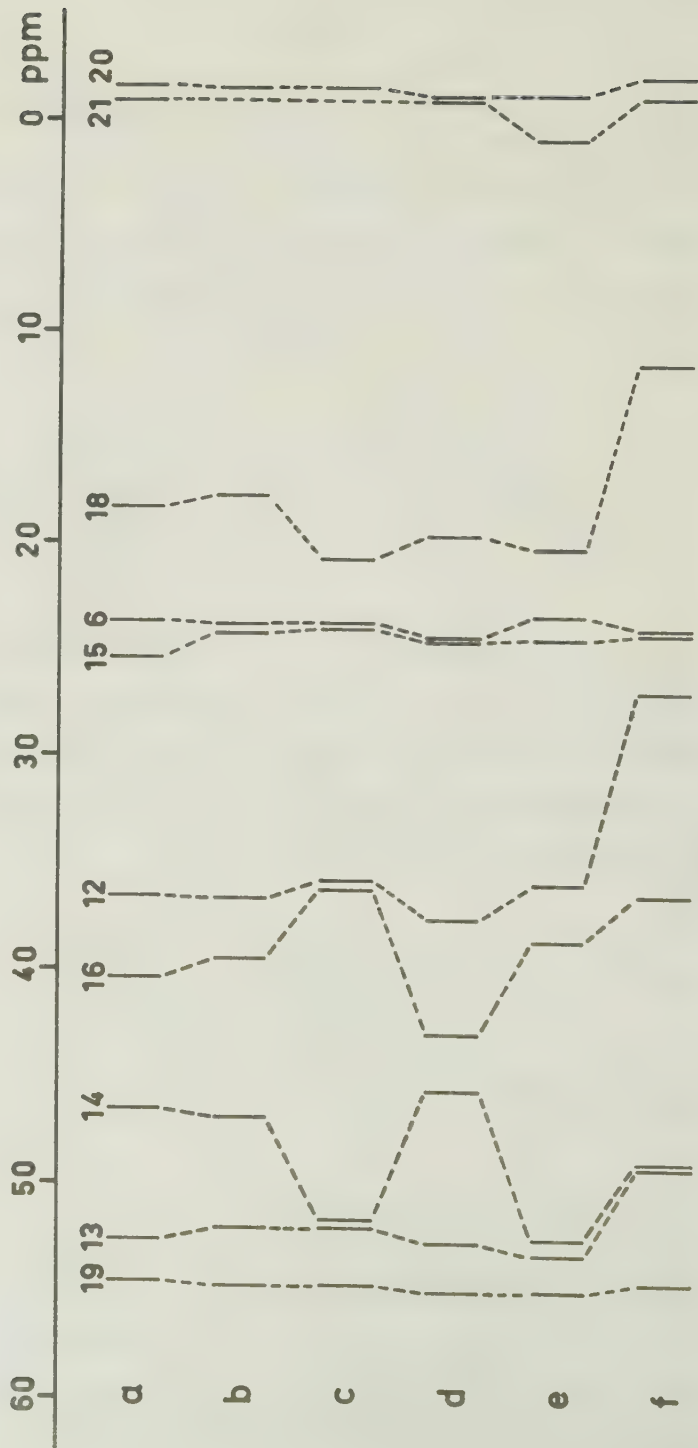
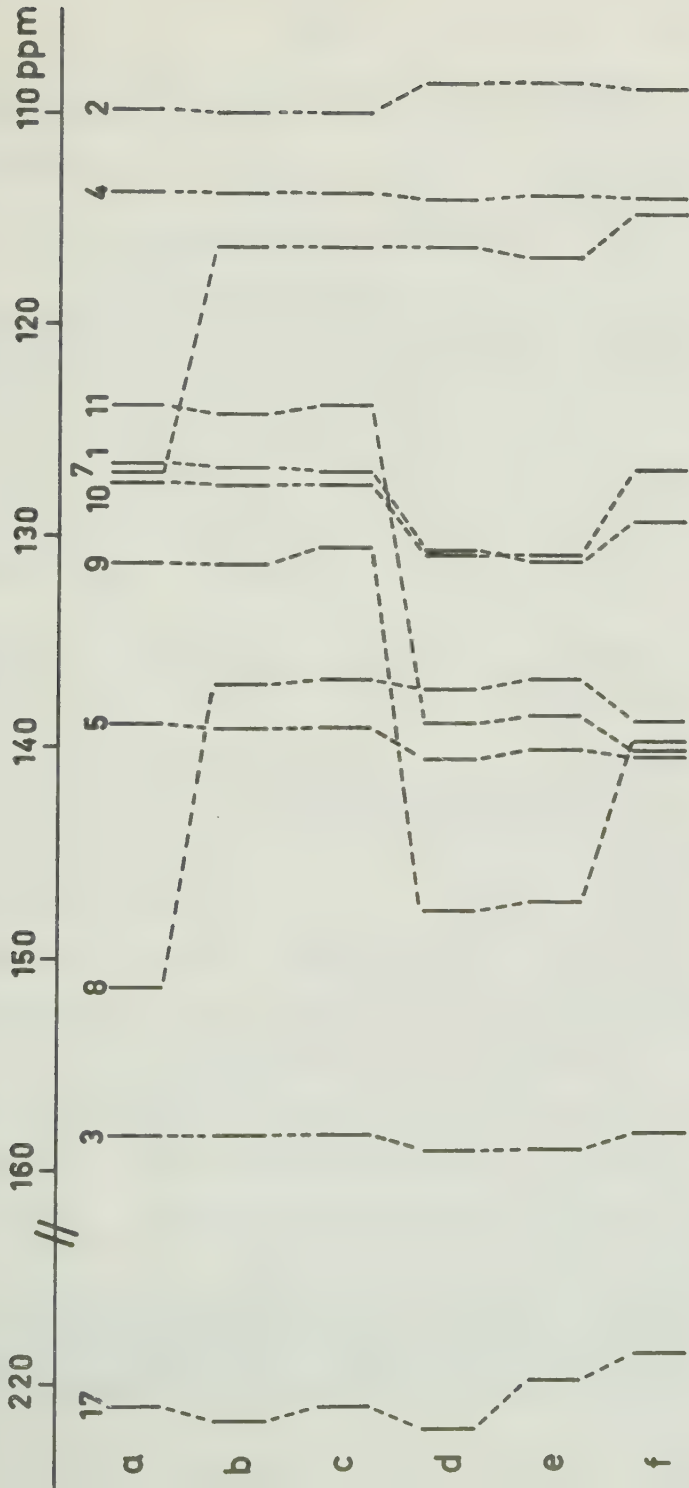


Abb. 21: (Fortsetzung).



8. Literaturverzeichnis und Anmerkungen

1. W.E. Bachmann , W. Cole , A.L. Wilds ; J. Am. Chem. Soc. 62, 824 (1940).
2. G. Anner , K. Miescher ; Helv. Chim. Acta 31 , 2173 (1948). Ibid. 32, 1957 (1949). Ibid. 33, 1379 (1950).
3. Übersichten über Steroidsynthesen siehe z.B.:
L.F. Fieser, M. Fieser; "Steroide", Verlag Chemie Weinheim/
Bergstraße (1961). A.A. Akhrem, Y.A. Titov; "Total Steroid
Synthesis", Plenum Press New York (1970). R.T. Blickenstaff,
A.C. Ghosh, G.C. Wolf; "Total Synthesis of Steroids", Aca-
demic Press New York (1974).
4. R. Wiechert; Angew. Chem. 82, 331-42 (1970). Ibid. 89, 513-20
(1977).
5. G. Quinkert, H. Stark; Angew. Chem. 95, 651-69 (1983).
6. W.S. Johnson, D.S. Allen ; J. Am. Chem. Soc. 79, 1261 (1957).
J.E. Cole , W.S. Johnson , P.A. Robin , J. Walker ; J. Chem.
Soc., 244 (1962).
7. R.A. Dickinson , R. Kubela , G.A. Mac Alpine , Z. Stojanac,
Z. Valenta; Can. J. Chem. 50, 2378 (1972). J. Das, R. Kubela,
G.A. Mac Alpine, Z. Stojanac , Z. Valenta ; Can. J. Chem. 57,
3308 (1979).
8. Zur Diskussion der relativen Stabilität der vier möglichen
Übergangszustände bei der Diels-Alder-Reaktion und zur Erzeu-
gung von o-Chinodimethanen siehe:
R.L. Funk, K.P.C. Vollhardt ; J. Chem. Soc. Chem. Rev. 9, 41-
61 (1980).
9. Übersichtsartikel über 19-Nor-Steroidsynthesen via o-Chinodi-
methanen:
G. Quinkert (Herausg.); Synform 1, 153-188 (1983). W. Oppol-
zer ; Synthesis, 793-802 (1978). T. Kametani , H. Nemoto;
Tetrahedron 37, 3-16 (1981).
Für einen allgemeineren Überblick über intramolekulare Cyclo-
additionen siehe:
W. Oppolzer; Angew. Chem. 89, 10-24 (1977).
10. R.L. Funk , K.P.C. Vollhardt ; J. Am. Chem. Soc. 99 , 5483-4
(1977). Ibid. 101, 215-6 (1979). Ibid. 102, 5253-61 (1980).
11. W. Oppolzer , K. Bättig , M. Petrzilka ; Helv. Chim. Acta 60,
2964-7 (1977).
12. W. Oppolzer , K. Bättig , M. Petrzilka ; Helv. Chim. Acta 61,
1945-7 (1978).
13. T. Kametani , H. Nemoto , H. Ishikawa , K. Shiroyama, H. Mat-
sumoto, K. Fukumoto; J. Am. Chem. Soc. 99, 3461-6 (1977).
T. Kametani , H. Matsumoto , H. Nemoto , K. Fukumoto ; J. Am.
Chem. Soc. 100, 6218-20 (1978). T. Kametani , M. Aizawa , H.
Nemoto; J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 2793-6 (1980).

14. P.A. Grieco, T. Takigawa, W.J. Schillinger; J. Org. Chem. 45, 2247-51 (1980).
15. W. Oppolzer, D.A. Roberts; Helv. Chim. Acta 63, 1703-5 (1980). W. Oppolzer; Pure & Appl. Chem. 53, 1181-1201 (1981).
16. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette; J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1119-20 (1979). K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, P. Ma; J. Org. Chem. 45, 1463-70 (1980).
17. Eine Ausnahme bildet die von Kametani et al. (J. Am. Chem. Soc. 100, 6218-20 (1978)) gewählte, allerdings sehr aufwendige Umwandlung eines chiralen Ring CD-Bausteins.
18. G. Quinkert, W.-D. Weber, U. Schwartz, H. Stark, H. Baier, G. Dürner; Liebigs Ann. Chem., 2335-71 (1981).
19. G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank, G. Dürner; Liebigs Ann. Chem., 1999-2040 (1982).
20. W.-D. Weber; Dissertation Universität Frankfurt a.M. (1978), S. 64.
21. Lit. 20, S. 146 (Ausbeute dort 20%).
22. Rainer Paape; Diplomarbeit Universität Bremen (1983), Ausbeute dort 9%.
23. Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa; J. Am. Chem. Soc. 103, 476-7 (1981). Ibid. 104, 7609-22 (1982).
24. Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid zur Erzeugung von o- oder p-Chinodimethanen:
Y. Ito, M. Nakatsuka, T. Saegusa; J. Am. Chem. Soc. 102, 863-5 (1980). Y. Ito, S. Miyata, M. Nakatsuka, T. Saegusa; J. Org. Chem. 46, 1043-4 (1981).
25. S. Djuric, T. Sarkar, P. Magnus; J. Am. Chem. Soc. 102, 6885-6 (1980).
26. Eine Ausbeute wird nicht angegeben. Die Autoren nehmen bezug auf R.L. Funk, K.P.C. Vollhardt; J. Am. Chem. Soc. 99, 5483 (1977) (Ausbeute dort 89%). Diese Ausbeute ist aber lt. Lit. 20, S. 57 unrealistisch.
27. Epoxydierung von 3-Methoxyöstra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-17-on:
D.J. Collins, J. Sjövall; Tetrahedron Lett., 629-32 (1979).
28. W.P. Weber; "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1983), S. 92ff.
29. A.I. Meyers, D.L. Temple, D. Haidukewych, E.D. Mihelich; J. Org. Chem. 39, 2787-93 (1974).
30. A.I. Meyers, E.D. Mihelich; Angew. Chem. 88, 321-32 (1976).
31. H.W. Gschwend, A. Hamdan; J. Org. Chem. 40, 2008-9 (1975).

32. Vergleich der Oxazolingruppe mit anderen funktionellen Gruppen bei der ortho-Metallierung von Arylresten:
A.I. Meyers, K. Lutomski; J. Org. Chem. 44, 4464-6 (1979).
33. H.P. Plaumann, B.A. Keay, R. Rodrigo; Tetrahedron Lett., 4921-24 (1979).
34. In einer eigenen Arbeit wurde 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyddimethylacetal 68 aus 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyd, Ortho-ameisensäuretrimethylester (1,5 mol-Äquiv.) und katalytischen Mengen Schwefelsäure in 92%-iger Ausbeute erhalten.
35. 2-Methyl-4-methoxybenzaldehyd 13 dient als Edukt für den Ring A-Baustein in der Quinkert'schen Östronsynthese und wird dort auf dem Weg m-Kresol → m-Kresolmethylether → 2-Methyl-4-methoxybrombenzol → 2-Methyl-4-methoxyphenylmagnesiumbromid + DMF → 13 dargestellt (s. Lit. 18).
36. W.N. Smith; J. Organomet. Chem. 82, 1-6 (1974).
37. D.L. Comins, J.D. Brown; J. Org. Chem. 49, 1078-83 (1984).
38. I.C. Nordin; J. Heterocycl. Chem. 3, 531-2 (1966).
39. Mechanismus und Kinetik der Hydrolyse:
K. Pihlaja, A. Parkkinen, H. Lönnberg; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1223-6 (1983).
40. A.R. Leed, S.D. Boettger, B. Ganem; J. Org. Chem. 45, 1098-1106 (1980).
41. P. Magnus; Privatmitteilung.
42. A.I. Meyers, A. Nabeya, H.W. Adickes, I.R. Politzer, G.R. Malone, A.C. Kovelesky, R.L. Nolen, R.C. Portnoy; J. Org. Chem. 38, 36-56 (1973).
M. Baumgarth; Kontakte (Merck) Heft 1, 9-19 (1974).
43. Die Herstellung von 77 erfolgt analog zu 58 (s. Abschnitt 7.2.6). Die Etherzugabe zur heißen Nitromethanlösung ist nicht notwendig, da das Produkt im Tiefkühlschrank auskristallisiert. Ausbeute: 98%, Fp: 192-4°C, weiße Kristalle.
44. 78: Durch Reaktion von 57 mit Acetylchlorid (1,1 mol-Äquiv.) in Ether (1h Rückfluß). Ausbeute: 85%, Fp: 61-63°C.
79: Durch Reaktion von 57 mit Trimethylchlorsilan (1,1 mol-Äquiv.) in Isohexan bei RT. Ausbeute: 93%, Fp: 134-36°C.
80: Durch Reaktion von 57 mit BF₃-Etherat (1,1 mol-Äquiv.) in Isohexan bei RT. Ausbeute: 95%, Fp: 172-74°C (Zers.).
45. Reduktionen mit DIBAH (Übersichtsartikel):
E. Winterfeldt; Synthesis, 617-30 (1975). Veröffentlichungen über Reduktionen von Oxazolinen mit DIBAH liegen meines Wissens nicht vor.
46. L.F. Fieser, M. Fieser; Reagents for Organic Synthesis 1, 418-9 (1967) John Wiley & Sons.
47. L. Nicole, L. Berlinguet; Can. J. Chem. 40, 353-66 (1962).

48. P.G. Gassman , J.M. Pascone ; J. Am. Chem. Soc. 95 , 7801-13 (1973). Vorschrift: S. 7812.
49. G.Stork , R. Terrell, J. Szmuszkovicz ; J. Am. Chem. Soc. 76, 2029 (1954). G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J.Szmuszkovicz, R. Terrell; J. Am. Chem. Soc. 85, 207-22 (1963).
50. G. Stork, S.R. Dowd; J. Am. Chem. Soc. 85, 2178-80 (1963). A.I. Meyers, D.R. Williams, M. Druelinger ; J. Am. Chem. Soc. 98, 3032-3 (1976). L.-F. Tietze, T. Eicher; Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum , S. 149 Georg Thieme Verlag Stuttgart (1981).
51. H. Stetter in Houben-Weyl-Müller "Methoden der org. Chemie", Band VII/2b 4.Auflage, S. 1385 ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976).
52. J.M. Conia, C. Girard; Tetrahedron Lett., 2767-70 (1973).
53. H.E. Simmons , T.L. Cairns , S.A. Vladuchick ; Org. Reactions 20, 1-131 John Wiley & Sons (1973). J.M. Denis , C. Girard, J.M. Conia; Synthesis, 549 (1972). M. Kudschus; Diplomarbeit Universität Bremen 1983, S. 35 ff.
54. E.W. Warnhoff , D.G. Martin , W.S. Johnson ; Org. Syntheses Coll. Vol. IV, 162 (1963).
55. H.H. Inhoffen, H. Krämer; Chem. Ber. 87, 488 (1954).
56. A. Kötz , K. Blendermann, E. Karpati, R. Rosenbusch ; Liebigs Ann. Chem. 400, 47-54 (1913).
57. R.L. Funk, K.P.C. Vollhardt; Synthesis, 118-9 (1980).
58. H. Schick , G. Lehmann, G. Hilgetag ; Chem. Ber. 102, 3238-40 (1969).
59. E.J. Corey, D.J. Beames; J. Am. Chem. Soc. 94, 7210-11 (1972).
60. M.S. Kharasch , P.O. Tawney ; J. Am. Chem. Soc. 63 , 2308-15 (1941).
61. Oppolzer, Bättig und Petrzilka (Lit. 11) lassen das Lithium-enolat (rac)102 mit Triethylchlorsilan reagieren. Dies ist jedoch für den Verlauf der Reaktion unwesentlich.
62. R. Knorr, T.v. Roman; Angew. Chem. 96, 349-50 (1984).
63. H. Neumann, D. Seebach; Tetrahedron Lett., 4839-42 (1976). H. Neumann, D. Seebach; Chem. Ber. 111, 2785-2812 (1978).
64. A. Ottolenghi, M. Fridkin, A. Zilkha; Can. J. Chem. 41, 2977-82 (1963).
65. Eine alternative Synthese von 105 beschreiben:
B.-Th. Gröbel, D. Seebach; Chem. Ber. 110, 867-77 (1977).
66. L.H. Sommer, D.L. Bailey, G.M. Goldberg, C.E. Buck, T.S. Bye, F.J. Evans , F.C. Whitmore ; J. Am. Chem. Soc. 76 , 1613-18 (1954).

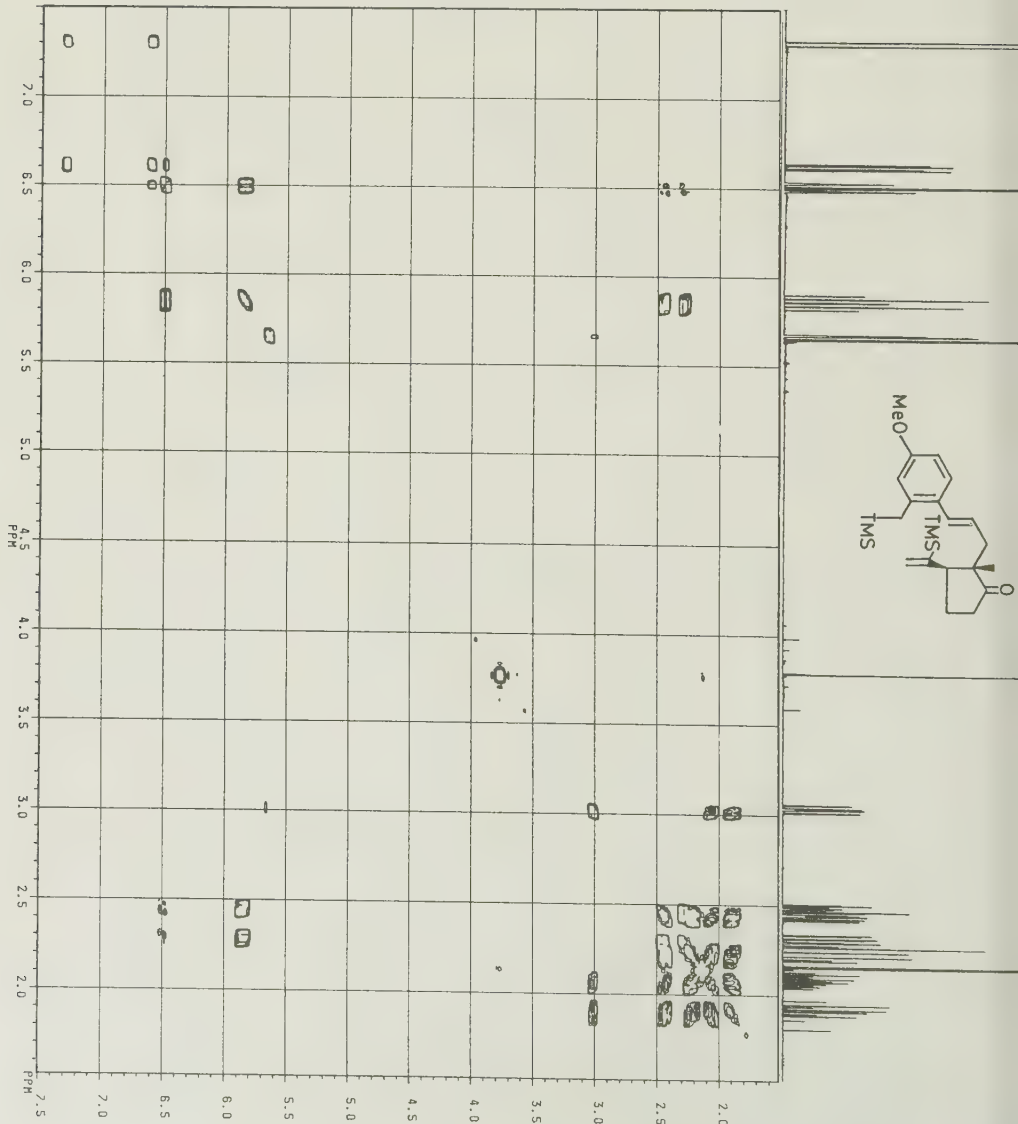
67. T.L. Jacobs ; Org. Reactions 5 , 48-9 John Wiley & Sons, New York (1949).
68. H.F. Ebel in Houben-Weyl-Müller "Methoden der org. Chemie" 4. Auflage Band 13/1, S. 278 ff und S. 315 ff , Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970).
69. C.E. Castro , E.J. Gaughan , D.C. Owsley ; J. Org. Chem. 31, 4071-78 (1966).
70. V. Mark; Org. Syntheses Coll. Vol. V, 602-4 (1973).
71. R. West, W.H. Glaze; J. Org. Chem. 26, 2096 (1961).
72. W.N. Smith; J. Organomet. Chem. 82, 7-11 (1974).
73. D. Seyferth , M.A. Weiner ; J. Am. Chem. Soc. 83 , 3583-6 (1961). U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller "Methoden der org. Chemie" 4.Auflage Band 13/1, S. 133 , Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970).
74. D. Seyferth , F.G.A. Stone ; J. Am. Chem. Soc. 79 , 515-7 (1957). S.D. Rosenberg , A.J. Gibbons, H.E. Ramsden ; J. Am. Chem. Soc. 79, 2137-8 (1957).
75. H. Gillman, J.W. Morton ; Org. Reactions 8, 286 John Wiley & Sons, New York (1954).
76. Quantitative Bestimmung von Lithiumorganylen:
U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller "Methoden der organischen Chemie" 4.Auflage Band 13/1 , S.22-25 , Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970).
77. Stabilität von Lithiumorganylen in diversen Lösungsmitteln:
U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller "Methoden der organischen Chemie" 4.Auflage Band 13/1 , S.18-20 , Georg Thieme Verlag Stuttgart (1970).
78. Lewissäurekatalysierte α -Alkylierungen von Silylenolethern (Übersichtsartikel):
M.T. Reetz; Angew. Chem. 94, 97-109 (1982).
79. Lit. 20, S. 63.
80. K.E. Koenig, W.P. Weber; J. Am. Chem. Soc. 95, 3416 (1973).
81. Lit. 28, S. 85 ff.
82. S.N. Ananchenko , I.V. Torgov ; Tetrahedron Lett. , 1553-8 (1963). A.V. Zakharichev , S.N. Ananchenko , I.V. Torgov; Tetrahedron Lett., 171-4 (1964).
83. C.H. Kuo , D. Taub , N.L. Wendler ; J. Org. Chem. 33, 3126-32 (1968).
84. P.T. Lansbury , P.C. Briggs, T.R. Demmin, G.E. DuBois; J. Am. Chem. Soc. 93, 1311-13 (1971).
85. K. Utimoto , M. Kitai , H. Nozaki ; Tetrahedron Lett., 2825-8 (1975).

86. E.M. Haschke , J.W. Fitch ; J. Organomet. Chem. 57 , C93-C94 (1973).
87. D. Mansuy , J.F. Bartoli ; J. Organomet. Chem. 77 , C49-C51 (1974). D. Mansuy, J. Pusset, J.C. Chottard ; J. Organomet. Chem. 105, 169-78 (1976). Ibid. 110, 139-48 (1976).
88. J. Chatt, M.L. Searle; Inorg. Syntheses Vol V, 210-15 (1957).
89. Epoxydierungen und sonstige Reaktionen mit m-Chlorperbenzoesäure:
L.F. Fieser , M. Fieser ; Reagents for Organic Synthesis 1, 135-39 (1967). Ibid. 5, 120-27 (1975). Aldrich Chemie; Technisches Merkblatt m-Chlorperbenzoesäure (Prod.Nr.: C 6270-0). D. Swern in D. Swern "Organic Peroxides" Vol 2 , 355-533, Wiley-Interscience New York (1971).
90. W.K. Anderson, T. Veysoglu ; J. Org. Chem. 38, 2267-8 (1973).
91. Epoxydierung von Olefinen mit Perbenzoesäure:
D. Swern ; Org. Reactions 7 , 378-433, John Wiley & Sons New York (1953).
92. Darstellung von Perbenzoesäure:
A. Kergomard , J. Philibert-Bigou ; Bull. Soc. Chim. France, 334 (1958). L.S. Silbert, E. Siegel, D. Swern; Org. Syntheses Coll. Vol. V, 904-8 (1973).
93. K.B. Sharpless , T.R. Verhoeven ; Aldrichimica Acta 12, 63-74 (1979).
94. Wasserfreies tert-Butylhydroperoxyd in Toluol:
J.G. Hill , B.E. Rossiter, K.B. Sharpless ; J. Org. Chem. 48, 3607-8 (1983).
95. Verwendung von Wasser oder wässrigen Lösungsmitteln bei der Diels-Alder-Reaktion:
H.-U. Reißig; Nachr. Chem. Tech. Lab. 34, 1169-71 (1986).
96. D.R. Dalton , V.P. Dutta , D.C. Jones ; J. Am. Chem. Soc. 90, 5498-5501 (1968). C.O. Guss, R. Rosenthal; J. Am. Chem. Soc. 77, 2549 (1955). R.P. Hanzlik ; Org. Syntheses 56 , 112-7 (1977).
Mechanistische Studien zur Bromhydrinbildung:
D.R. Dalton, V.P. Dutta ; J. Chem. Soc. Section B, 85 (1971).
97. Chlorhydrine aus Olefinen und Chloramin T:
B. Damin, J. Garapon, B. Sillion; Synthesis, 362-3 (1981).
sonstige Methoden:
R. Stroh in Houben-Weyl-Müller "Methoden der org. Chemie" 4. Auflage Band V/3, S. 760 ff, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962).
98. L.A. Paquette , R.V. Williams ; Tetrahedron Lett. , 4643-6 (1981). D. Hermeling, H.-J. Schäfer ; Angew. Chem. 96, 238-9 (1984).
99. Lit. 28, S. 144 und 194.

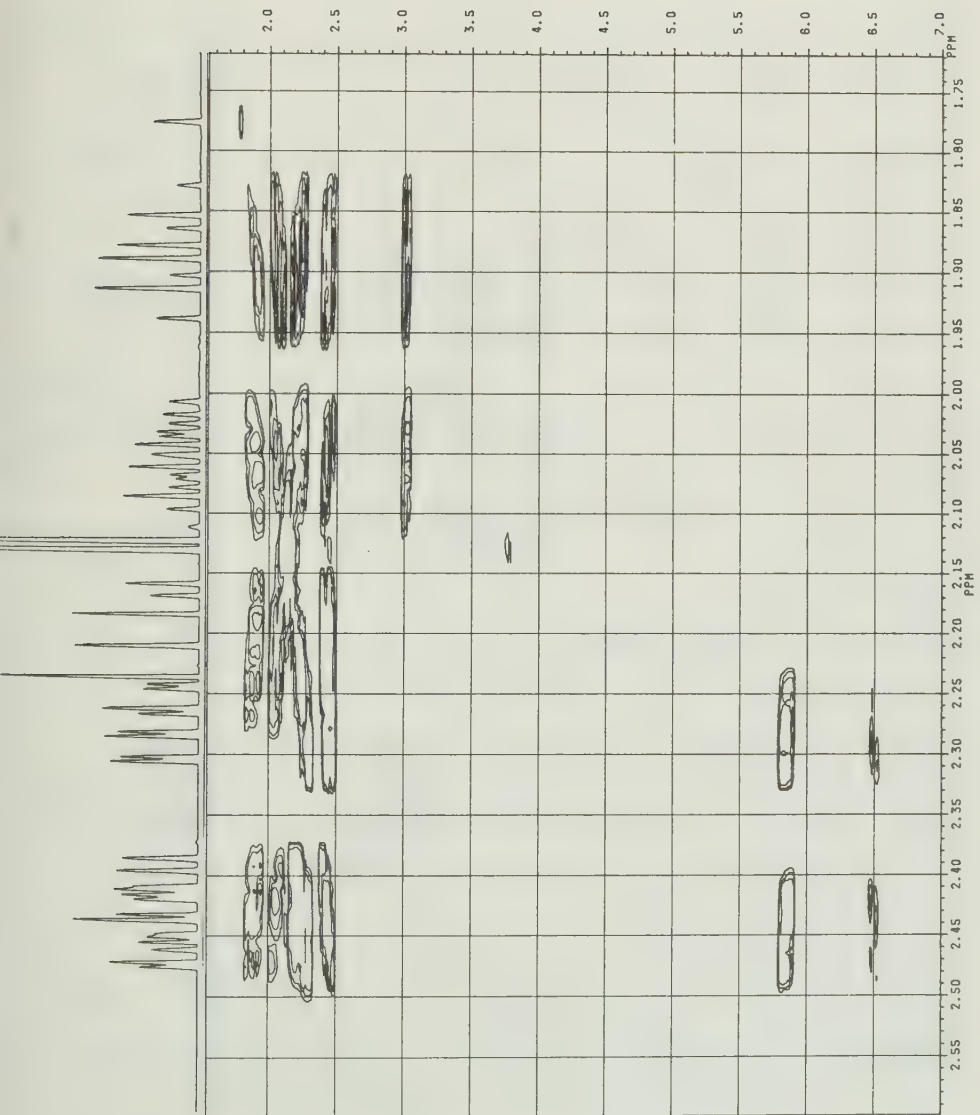
100. G.H. Posner, J.P. Mallamo, M. Hulce, L.L. Frye; J. Am. Chem. Soc. 104, 4180-5 (1982).
101. G.H. Posner , L.L. Frye , M. Hulce ; Tetrahedron 40 , 1401-7 (1984).
102. W. Hueckel, E. Moegl; Liebigs Ann. Chem. 649, 13-20 (1961).

9. Anhang

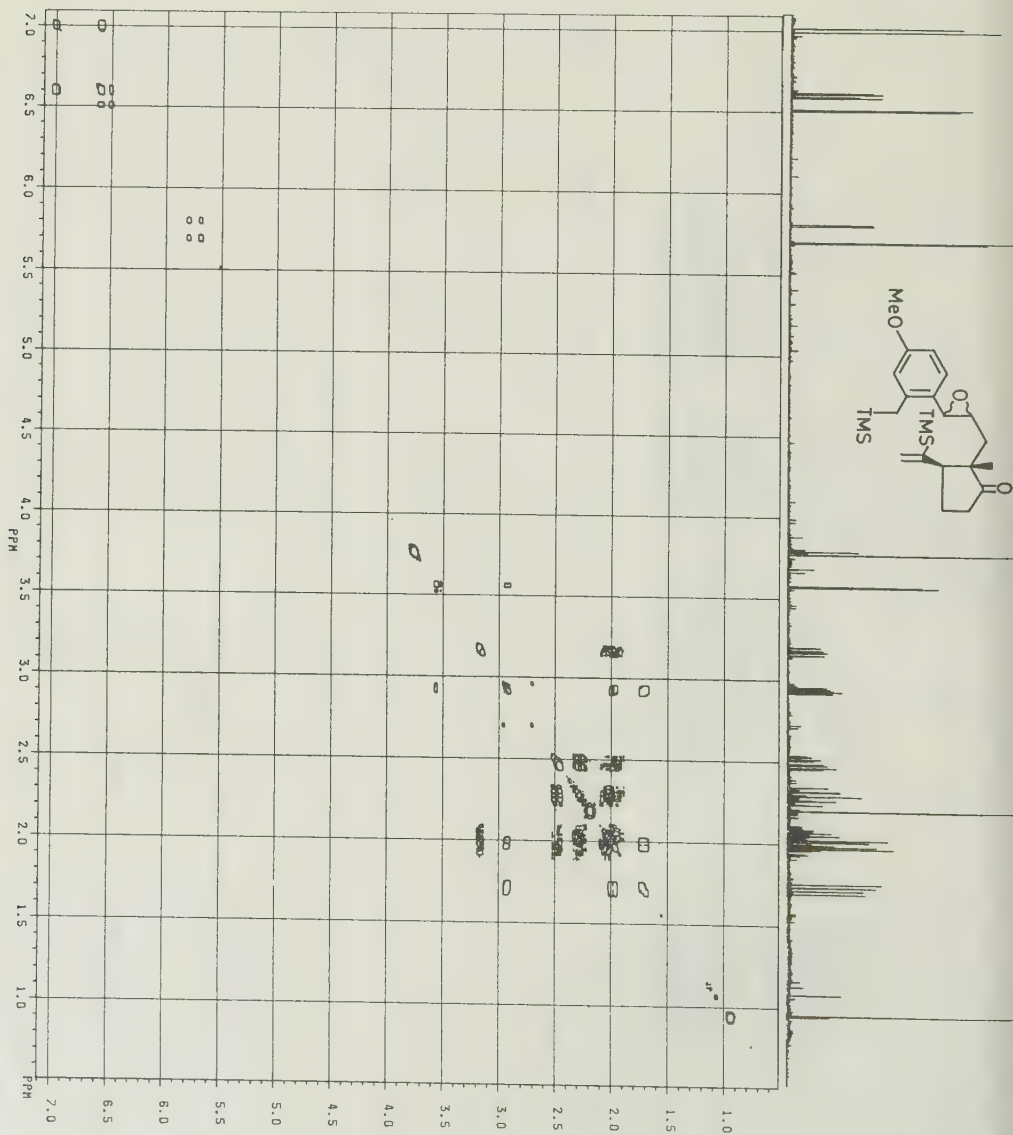
^1H -NMR-Homokorrelationsspektren von (rac) 49a.



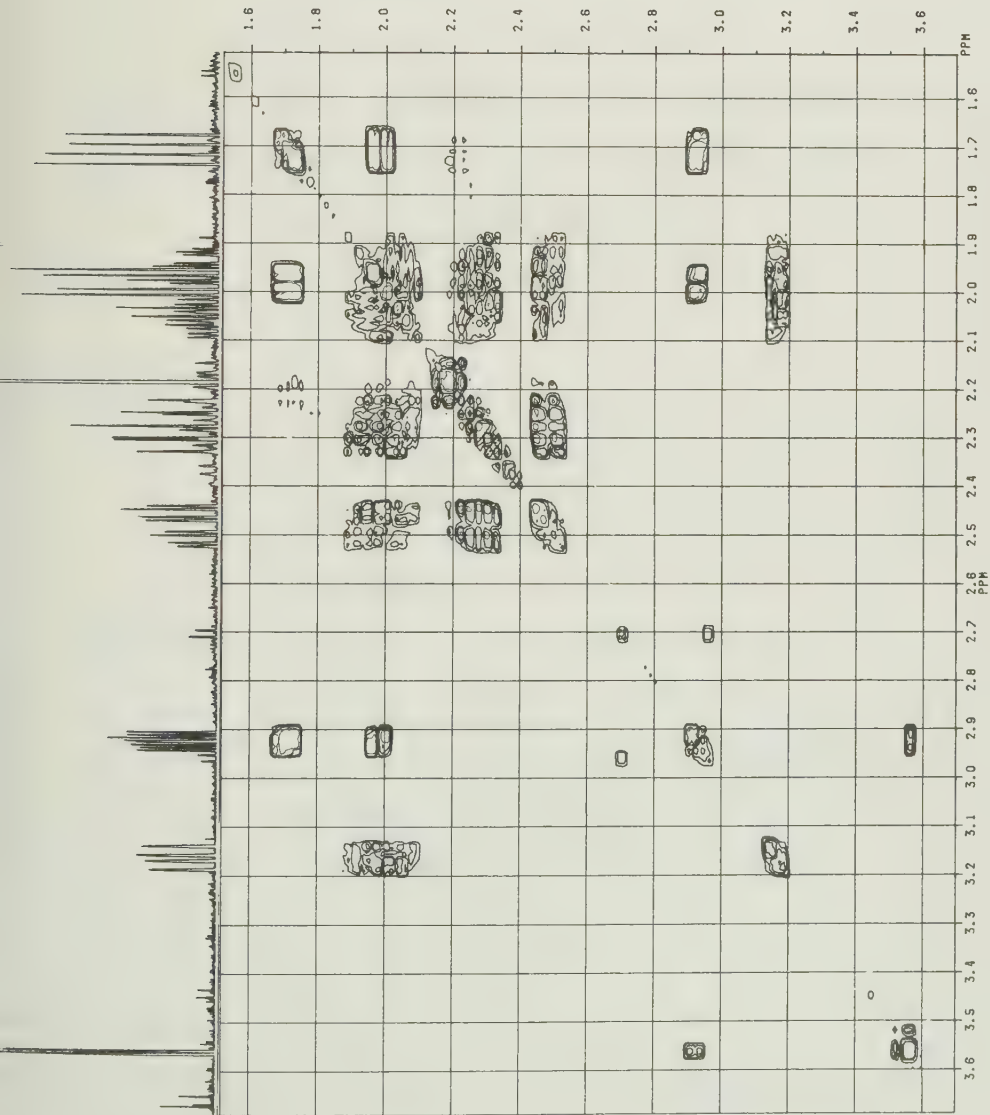
^1H -NMR-Homokorrelationsspektren von (rac)49a (Fortsetzung).



¹H-NMR-Homokorrelationsspektren von (rac)51a/b.



^1H -NMR-Homokorrelationsspektren von (rac)51a/b (Fortsetzung).



Lebenslauf

Name: Martin Kudschus

Geboren: 10.2.57 in Bremen.

Eltern: Ernst Kudschus und Edith Kudschus, geb. Krause.

April 63 - Juli 68 Grund- und Hauptschulen "An der Fischerhuderstraße" bzw. "Kerschensteinerstraße" in Bremen.

August 68 Gerhard-Rohlf's-Gymnasium in Bremen-Vegesack.

13.5.76 Abitur am Gerhard-Rohlf's-Gymnasium.

WS 76 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Bremen.

6.7.79 Vordiplom.

11.5.83 Diplomexamen mit der Diplomarbeit: "Darstellung und Reaktivität geminaler Dimethylgruppen" in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. D. Leibfritz.
Die Arbeit wurde mit dem Bremer Studienpreis 1983 ausgezeichnet.

1983 - 1988 Doktorand und wissenschaftlicher Mitarbeiter.
Bearbeitung des Dissertationsthemas:
"Silylierte Disecosteroide - Schlüsselprodukte für die Synthese von Östronderivaten" unter Leitung von Prof. Dr. D. Leibfritz.
Staatsangehörigkeit: Deutsch.

